

Aus der

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Thomas Volk

**Effizienz der Desfluran-Reflektion
in Abhängigkeit von
Tidalvolumen, Atemfrequenz und Patientenkonzentration
in einem Modellversuch:
AnaConDa[®] versus MIRUS[™]**

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät

der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016

vorgelegt von:

Marcel Wessendorf

geboren am 10.06.1985 in Coesfeld

**Meiner Familie
gewidmet**

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	10
1.1	Deutsche Zusammenfassung	10
1.2	Abstract	12
2	EINLEITUNG	13
2.1	Die Sedierung von Intensivpatienten	13
2.2	Die volatilen Anästhetika	15
2.3	Die Applikation der volatilen Anästhetika	20
2.4	Die Reflektion der volatilen Anästhetika	23
2.5	AnaConDa [®] - Anaesthetic Conserving Device	24
2.6	MIRUS [™]	25
2.7	Der Stellenwert der inhalativen Sedierung	26
3	ZIELSETZUNG	29
4	MATERIAL UND METHODE	30
4.1	Material	30
4.1.1	Geräte	30
4.1.2	Verbrauchsmaterialien	32
4.2	Methode	33
4.2.1	Versuch 1	33
	Versuchsaufbau	33
	Versuchsablauf	36
4.2.2	Versuch 2	42
	Versuchsaufbau	42
	Versuchsablauf	42
4.3	Software und Statistik	46
4.3.1	Computersoftware	46

4.3.2	Statistische Auswertung	46
5	ERGEBNISSE	47
5.1	Versuch 1	47
5.2	Versuch 2	52
5.3	Vergleich beider Messmethoden	60
6	DISKUSSION	61
6.1	Überblick der Ergebnisse	62
6.2	Kritische Beurteilung der beiden Methoden	63
6.3	Ausblick der beiden Methoden	69
6.4	Die Effizienz der Desfluranreflektion	70
6.5	Die Effizienz der Anästhetikareflektion in der Literatur	72
6.6	Der Stellenwert von Desfluran für die inhalative Sedierung	79
6.7	Schlussfolgerung	82
7	LITERATURVERZEICHNIS	84
8	PUBLIKATIONEN	93
9	DANKSAGUNG	94
10	LEBENS LAUF	
11	ANHANG	96

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1:** Strukturformeln der volatilen Anästhetika
- Abbildung 2:** Vereinfachtes Konstruktionsschema des Tec 6
- Abbildung 3:** Querschnitt des Anaesthetic Conserving Device
- Abbildung 4:** MIRUS-Controller in der Frontansicht
- Abbildung 5:** MIRUS-Reflector und MIRUS-Filter
- Abbildung 6:** Versuchsaufbau Versuch 1
- Abbildung 7:** Skizze der Funktionsweise des „Open Reservoir Scavenger System“
- Abbildung 8:** Modifikation am Anästhesiesystem Primus
- Abbildung 9:** Versuchsaufbau Versuch 2
- Abbildung 10:** Bearbeitung der aufgezeichneten Messwerte für C_{Pat} aus Versuch 2
- Abbildung 11:** Gleichgewichtszustand bei einem Tidalvolumen von 300ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1}
- Abbildung 12:** Gleichgewichtszustand bei einem Tidalvolumen von 500ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1}
- Abbildung 13:** Gleichgewichtszustand bei einem Tidalvolumen von 500ml und einer Atemfrequenz von 20 min^{-1}
- Abbildung 14:** Gleichgewichtszustand bei einem Tidalvolumen von 1000ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1}
- Abbildung 15:** Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 300ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} , AnaConDa
- Abbildung 16:** Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 300ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} , MIRUS-Exchanger

- Abbildung 17:** Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 500ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} , AnaConDa
- Abbildung 18:** Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 500ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} , MIRUS-Exchanger
- Abbildung 19:** Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 500ml und einer Atemfrequenz von 20 min^{-1} , AnaConDa
- Abbildung 20:** Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 500ml und einer Atemfrequenz von 20 min^{-1} , MIRUS-Exchanger
- Abbildung 21:** Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 1000ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} , AnaConDa
- Abbildung 22:** Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 1000ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} , MIRUS-Exchanger
- Abbildung 23:** Bland-Altman Diagramm; Vergleich der beiden Messmethoden aus Versuch 1 und Versuch 2 bezüglich der erhobenen Werte der Effizienz der Desfluranreflektion (%)

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Eigenschaften des idealen Sedativums

Tabelle 2: Physikalische und chemische Eigenschaften der volatilen Anästhetika

Tabelle 3: Verwendete Geräte

Tabelle 4: Herstellerangaben zur Abweichung der Messwerte

Tabelle 5: Verwendete Verbrauchsmaterialien

Tabelle 6: Einstellungen am Intensivrespirator Evita 4

Tabelle 7: Einstellungen am Anästhesiesystem Primus

Tabelle 8: Errechneter zugeführter Gasfluss (Flow_{in})

Tabelle 9: Berechneten Werte für k_{OR}

FORMELVERZEICHNIS

Formel 1: Berechnung des Gasflusses des mit dem Anästhesiesystem
zugeführten Gasgemisches

Formel 2: Berechnung der Effizienz der Desfluranreflektion (%) für Versuch 1

Formel 3: Berechnung der Effizienz der Desfluranreflektion (%) für Versuch 2

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACD	anaesthetic agent saving device
AGS	Anästhesie-Gasfortleitungs-System
APL	adjustable pressure limiting
ARDS	acute respiratory distress syndrom
BTPS	body temperature pressure saturated
CCT	Craniale Computertomographie
C_0	Desflurankonzentration zum Zeitpunkt 0
C_{ex}	abgesaugte Desflurankonzentration
C_{in}	zugeführte Desflurankonzentration
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
C_{Pat}	Desflurankonzentration in der Testlung
d	Tag
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DIVA	Direct Injektion of Vapor Anesthetic
DOGA	Diffusionsoptimierte Gasapplikation
EEG	Elektroenzephalogramm
f	Atemfrequenz
FGF	Frischgasfluss
F_iO_2	inspiratorische Sauerstofffraktion
Flow _{ex}	abgesaugter Gasfluss
Flow _{in}	zugeführter Gasfluss
GABA	Gammaaminobuttersäure
GEE	generalized estimating equation
GE	General Electric
GoR	Empfehlungsgrad
HME	heat and moisture exchanger
I:E	Atemzeitverhältnis, Inspiration zu Expiration
IOI	Interdisziplinäre operative Intensivstation
ISO	International Organisation for Standardisation

kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
k_{OR}	Konstante für den Abfall der Desflurankonzentration ohne Reflektormaterial
k_R	Konstante für den Abfall der Desflurankonzentration mit Reflektormaterial
l	Liter
MAC	minimal alveolar concentration
MAK	maximale Arbeitsplatzkonzentration
mbar	Millibar
min	Minute
ml	Milliliter
MM	molare Masse
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
msek	Millisekunde
MW	Mittelwert
MV	Minutenvolumen
MV_{leak}	Minutenvolumen Leckage
O_2	Sauerstoff
p	Luftdruck
P_{ASB}	Druck für assisted spontaneous breathing
PEEP	positive endexpiratory pressure
p_{H_2O}	Wasserdampfdruck
P_{max}	maximaler Druck
P_{mean}	Mitteldruck
P_{peak}	Spitzendruck
ppm	parts per million
R	allgemeine Gaskonstante
RS232	serielle Schnittstelle
S.	Seite
SD	Standard Deviation
sek	Sekunde
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
Std	Stunde

t	Zeit
T	Temperatur in Kelvin
Tab.	Tabelle
T _{Ramp}	Zeit der Rampe
V	Volumen
vgl.	vergleiche
Vol%	Volumenprozent
V _T	Tidalvolumen inspiratorisch
V _{Te}	Tidalvolumen expiratorisch
V' _{OR}	„wahres“ Minutenvolumen ohne Reflektormaterial
V' _R	„scheinbares“ Minutenvolumen mit Reflektormaterial

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Zielsetzung: Seit Aufnahme der inhalativen Sedierung in die S3-Leitlinie der DGAI (Baron et al., 2015; Martin et al., 2010) als Alternative zur intravenösen Sedierung erlangt die effiziente Applikation volatiler Anästhetika durch das Reflektionsprinzip zunehmende Verbreitung. Gerade Desfluran verspricht durch seine hervorragende Pharmakokinetik Vorteile gegenüber anderen volatilen Anästhetika. In diesem Modellversuch werden zwei verschiedene Messmethoden vorgestellt, welche die Effizienz der Desfluranreflektion von AnaConDa® (Sedana Medical, Uppsala, Schweden) und MIRUS™ (Pall Medical, Dreieich, Deutschland) für klinisch relevante, wie auch extreme Respiratoreinstellungen und Konzentrationen bestimmen.

Methodik: Eine Testlunge wurde mit dem jeweiligen Reflektor und dem Y-Stück des Intensivrespirators verbunden und mit vier verschiedenen Einstellungen beatmet (volumenkontrolliert, $f \cdot V_T$: $10 \text{ min}^{-1} \cdot 300 \text{ ml}$, $10 \text{ min}^{-1} \cdot 500 \text{ ml}$, $20 \text{ min}^{-1} \cdot 500 \text{ ml}$, $10 \text{ min}^{-1} \cdot 1000 \text{ ml}$). In der ersten Messmethode wurden mit einem modifizierten Anästhesiesystem (1), 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 17 Vol% Desfluran (C_{in}) in einem Trägergas (Flow_{in}) der Testlunge zugeführt; das Trägergasvolumen (Flow_{ex} , C_{ex}) wurde an anderer Stelle wieder abgesaugt. Nach dem Erreichen einer stabilen Konzentration in der Testlunge, wurde diese aufgezeichnet und gemittelt (C_{Pat}). Die Effizienz (%) wurde wie folgt berechnet: $100 \cdot (1 - (\text{Flow}_{in} \cdot (C_{in} - C_{ex}) / C_{Pat} \cdot f \cdot V_T))$. Für die anschließende zweite Messmethode wurde die Trägergaszufuhr und -absaugung gestoppt und der Konzentrationsabfall in der Testlunge kontinuierlich aufgezeichnet. Jedem ganzzahligen Konzentrationsintervall (2-3, 3-4, ...Vol%), welches meist mehrmals durchlaufen wurde, wurde eine exponentielle Trendlinie angenähert und mit Hilfe der jeweiligen Funktionsgleichung die Effizienz berechnet. Statistik: t-Test, Korrelation nach Pearson, generalized estimating equation (GEE, SPSS).

Ergebnis: In der Bland-Altman-Analyse konnte eine gute Übereinstimmung beider Messmethoden festgestellt werden (bias: -0,9%; 2SD: $\pm 5,55\%$). AnaConDa® zeigte für jede Einstellung eine höhere Effizienz als MIRUS™. Für den klinisch relevanten Bereich (V_T : 500ml, f : 10 min^{-1} , Desfluran: 3-4Vol%) konnte für AnaConDa® und MIRUS™ eine hohe Effizienz gezeigt werden (erste Messmethode: 88,4% versus 71,9%) (zweite Messmethode: $\text{MW} \pm \text{SD}$: $89,9 \pm 0,7\%$ ($n=5$) versus $72,0 \pm 0,3\%$ ($n=4$),

$p < 0,001$). Die Effizienz zeigte eine signifikant negative Korrelation zur Konzentration und zum Tidalvolumen. Eine signifikante Abhängigkeit von der Atemfrequenz konnte nicht gezeigt werden.

Schlussfolgerung: Desfluran wird von beiden Reflektoren mit ausreichender bis hoher Effizienz reflektiert. Die Desfluranapplikation ist jedoch mit AnaConDa® weder möglich noch zulässig. Somit kann Desfluran bislang nur mit dem weniger effizienten MIRUS™ angewandt werden.

1.2 Abstract

Background: Since recommendation of inhalation sedation in the German S3-guidelines (DGA) (Baron et al., 2015; Martin et al., 2010) as an alternative to intravenous sedation, volatile anaesthetics are more widely used on intensive care units. The principle of anaesthetic reflection allows their efficient use. Because of its excellent pharmacokinetic properties, desflurane promises advantages compared to other volatile anaesthetics. In this bench study the efficiency of desflurane reflection by the AnaConDa® (Sedana Medical, Uppsala, Sweden) and the MIRUS™ system (Pall Medical, Dreieich, Germany) are evaluated for clinically relevant as well as extreme ventilator settings and anaesthetic concentrations. In order to yield robust results, we used two different methods for determination of reflection efficiency.

Methods: A test lung was connected via the respective reflector and the y-piece to the ventilator and was ventilated with four different settings (volume control, $f \cdot V_T$: $10 \text{ min}^{-1} \cdot 300 \text{ mL}$, $10 \text{ min}^{-1} \cdot 500 \text{ mL}$, $20 \text{ min}^{-1} \cdot 500 \text{ mL}$, $10 \text{ min}^{-1} \cdot 1000 \text{ mL}$). For the first measurements, a bypass flow carried desflurane into the test lung (Flow_{in}), the input concentration was varied (C_{in} : (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 17 Vol%), and the same flow (Flow_{ex} , C_{ex}) was suctioned from the test lung. After equilibration the concentration in the test lung (C_{Pat}) was stored online and averaged. Efficiency (%) was calculated:

$100 \cdot (1 - (\text{Flow}_{\text{in}} \cdot (C_{\text{in}} - C_{\text{ex}}) / C_{\text{Pat}} \cdot f \cdot V_T))$. For the subsequent second measurements, Flow_{in} and Flow_{ex} were stopped, the decline of C_{Pat} was measured. Exponential regression line was approximated to each whole number range of C_{Pat} (2-3, 3-4, ... Vol%). Efficiency was calculated from the decay constant of the exponential regression equation. Statistics: t-Test, Pearson correlation, generalized estimating equation (GEE, SPSS).

Results: Both measurement methods yielded similar results (Bland-Altman: bias: -0.9%, accuracy: $\pm 5.55\%$). Efficiency of the AnaConDa® was higher for each setting compared with the MIRUS™. In the clinical range (V_T : 500 mL, f : 10 min^{-1} , desflurane: 3-4 Vol%) high efficiencies could be demonstrated for AnaConDa® and MIRUS™ (first measurements: 88.4% versus 71.9%) (second measurements: $\text{MW} \pm \text{SD}$: $89.9 \pm 0.7\%$ ($n=5$) versus $72.0 \pm 0.3\%$ ($n=4$), $p < 0.001$). Efficiency inversely correlates with C_{Pat} and V_T , but not with the respiratory frequency.

Conclusion: Both devices reflect desflurane with sufficient up to high efficiency. However desflurane administration is neither licensed nor possible with AnaConDa®. Hence up to now desflurane can only be administered with the somewhat less efficient MIRUS™ System.

2 Einleitung

2.1 Die Sedierung von Intensivpatienten

Die Mehrzahl der beatmeten Patienten einer Intensivstation benötigen eine sedierende oder analgetische Therapie oder eine Kombination aus beidem (Soliman et al., 2001). Das Ziel dieser Analgosedierung ist in den meisten Fällen ein wacher, spontanatmender, schmerzfreier und kooperativer Patient, der die intensivmedizinisch erforderlichen therapeutischen, diagnostischen und pflegerischen Maßnahmen gut toleriert. Vegetative Stressreaktionen wie Angst- und Unruhezustände sollen gedämpft und die dadurch bedingten negativen Auswirkungen auf den Organismus begrenzt werden (Martin et al., 2010). Eine tiefe Analgosedierung sollte nur bestimmten Indikationen vorbehalten werden, um die damit verbundenen Nachteile zu vermeiden (Shehabi et al., 2013; Sydow and Neumann, 1999). Als Nachteile sind unter anderem die kardiorespiratorische Depression, eine verlängerte Beatmungsdauer, eine steigende Infektionsgefahr, die Immobilisation des Patienten und die daraus resultierende Thrombosegefahr, sowie eine reduzierte Darmmotilität zu nennen (Martin et al., 2010).

In Deutschland wird zur Kurzzeitsedierung bevorzugt das intravenös applizierte Medikament Propofol eingesetzt (Martin et al., 2007). Dieses ist zur Sedierung von Patienten ab dem 17. Lebensjahr und für eine Anwendung für bis zu 7 Tagen zugelassen (Arzneimittelkommission, 2004). Hohe Dosierungen müssen aufgrund des möglichen Propofol-Infusionssyndroms vermieden werden. Mit einer Inzidenz von 1% und einer Mortalität von 30% ist das Propofol-Infusionssyndrom eine schwere Stoffwechselerkrankung und kann nur symptomatisch therapiert werden (Fong et al., 2008; Roberts et al., 2009).

Das in deutschen Kliniken vorrangig zur Langzeitsedierung verwendete Medikament ist das Benzodiazepin Midazolam (Martin et al., 2007). Als weitere weniger häufig verwendete Medikamente zur Sedierung von Intensivpatienten sind Ketamin, Alpha2-Adrenozeptoragonisten, Etomidate und Barbiturate zu nennen.

Obwohl mit dem Medikament Propofol ein sehr kurzwirksames Sedativum zur Verfügung steht, zeigt auch dieses, wie die anderen intravenös applizierten Sedativa,

eine Vielzahl von unerwünschten Eigenschaften. Darunter fallen insbesondere die Akkumulation durch eine mehr oder weniger ausgeprägte organabhängige Metabolisierung, eine Toleranzentwicklung, Entzugssymptome und Delir nach Beendigung der Zufuhr und zum Teil starke hämodynamische Nebenwirkungen ins Gewicht.

In der deutschen S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ wird die inhalative Sedierung als Alternative zur intravenösen Sedierung bei Patienten gesehen, die über einen Trachealtubus oder ein Tracheostoma beatmet werden (GoR 0) (Martin et al., 2010). Insbesondere wenn kurze Aufwachzeiten, die rasche Erholung kognitiver Funktionen oder eine schnelle Mobilisierung angestrebt werden, kann die inhalative Sedierung demnach angewandt werden (GoR 0) (Martin et al., 2010). Auch nach der aktualisierten Version der S3-Leitlinie kann die inhalative Sedierung angewandt werden, wenn kurze Aufwachzeiten angestrebt werden (GoR 0) (Baron et al., 2015).

Dennoch ist zu beachten, dass die volatilen Anästhetika, obwohl eine zeitliche Beschränkung der Anwendungsdauer nicht angegeben wird, aktuell nur für die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose zugelassen sind. Daher ist ihre Verwendung zur Sedierung von Patienten auf der Intensivstation ein sogenannter „off-label use“ und eine engmaschige Überwachung der Vital- und Laborparameter des Patienten sind zwingend notwendig. (Baron et al., 2015)

Tabelle 1: Eigenschaften des idealen Sedativums; nach (Martin et al., 2010; Tonner et al., 2007)

- effektive Sedierung
- schneller Wirkungseintritt
- kurze Wirkdauer
- keine Akkumulation oder aktive Metabolite
- einfache Anwendung und Titration möglich
- große therapeutische Breite
- keine schwerwiegende kardiopulmonale Depression
- Metabolisierung durch Organinsuffizienzen nicht beeinträchtigt
- keine Toleranz- und Suchtentwicklung
- keine Immunsuppression
- keine Beeinträchtigung endokrinologischer Regelkreise
- geringe Kosten

Die volatilen Anästhetika besitzen viele der Eigenschaften eines idealen Sedativums, können diese aber ebenfalls nicht vollständig erfüllen (Tab.1). Daher ist die Erstellung eines idealen Sedierungskonzeptes bisher noch nicht vollständig gelungen. (Martin et al., 2010)

2.2 Die volatilen Anästhetika

Die volatilen Anästhetika, mit denen eine inhalative Sedierung von Patienten auf der Intensivstation möglich ist, haben sich bereits in der Anästhesie von Patienten im Operationssaal etabliert. Sie begannen ihren Siegeszug am 16. Oktober im Jahre 1846 mit dem sogenannten Äthertag von Boston. An diesem Tag, der auch als Beginn des Zeitalters der modernen Anästhesiologie bezeichnet wird, demonstrierte William Thomas Green Morton bei einem chirurgischen Eingriff im Massachusetts General Hospital das neue Anästhesieverfahren. Hierbei wurde der verwendete Schwefeläther vom Patienten aus einem Glaskolben, der sogenannten „Bostoner Glaskugel“, inhaliert. (Brandt, 1997)

Im Jahre 1956 wurde mit dem volatilen Anästhetikum Halothan die erste halogenierte Kohlenwasserstoffverbindung eingeführt (Raventos, 1956). Auf dieser Grundlage wurden in den darauf folgenden Jahren noch einige weitere Verbindungen entwickelt. Von diesen werden in Deutschland aus unterschiedlichen Gründen nur noch Isofluran, Desfluran und Sevofluran verwendet (Abb.1).

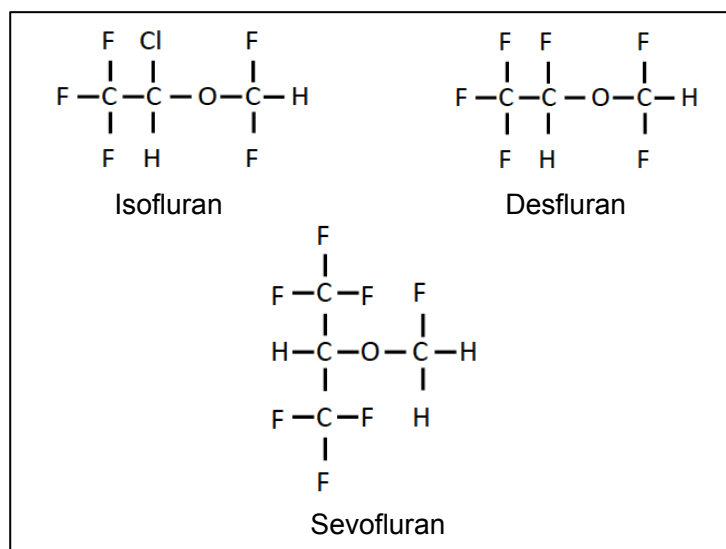


Abbildung 1: Strukturformeln der volatilen Anästhetika

Das im Jahre 1992 in die Klinik eingeführte Desfluran ist ebenso wie Isofluran und Sevofluran, eine klare, farblose, nicht brennbare und nicht explosive Flüssigkeit, die lichtbeständig ist, nicht mit Metall reagiert und keine Stabilisatoren benötigt (Larsen, 2013). Desfluran ist ein halogenierter Methylethylether, bei dem im Unterschied zum Isofluran das Chloratom des Isoflurans durch ein Fluoratom ersetzt worden ist (Abb.1). Dadurch wird die schädigende Wirkung auf die Ozonschicht im Vergleich zum Fluorchlorkohlenwasserstoff Isofluran reduziert (Langbein et al., 1999).

Durch die Fluoridierung kommt es zu einer deutlichen Veränderung der physikochemischen Eigenschaften des Desflurans (Tab.2). Obwohl beide eine potentiell reaktive Difluormethyl-Gruppe besitzen, ist Desfluran wesentlich stabiler und die Gefahr der Bildung von Kohlenstoffmonoxid mit trockenem und verbrauchtem Atemkalk wird reduziert (Fang et al., 1995). Demgegenüber besitzt Sevofluran keine Difluormethyl-Gruppe. Es kann jedoch mit dem Atemkalk unter anderem zum nephrotoxischem Vinyläther Compound A reagieren (Bito and Ikeda, 1995).

Tabelle 2: Physikalische und chemische Eigenschaften der volatilen Anästhetika; modifiziert nach (Meiser et al., 2010)

	Isofluran	Desfluran	Sevofluran
Summenformel	$C_3H_2ClF_5O$	$C_3H_2OF_6$	$C_4H_3OF_7$
Chemische Bezeichnung	Difluormethyl-1-Chlor-2,2,2-Trifluorethyl-Äther	Difluormethyl-1,1,1,2-Tetrafluorethyl-Äther	Fluormethyl-1,1,1,3,3,3-Hexafluor-isopropyl-Äther
Molare Masse ($g\ mol^{-1}$)	184,5	168,0	200,1
Spezifisches Gewicht ($g\ ml^{-1}$)	1,49	1,47	1,53
Siedepunkt ($^{\circ}C$)	48,5	22,8	58,5
Dampfdruck bei $20^{\circ}C$ (hPa)	240	885	203
Dampfvolumen (BTPS) von 1 ml Flüssigkeit (ml)	219,1	237,3	207,5
Blut/Gas-Verteilungskoeffizient	1,4	0,42	0,69
Fett/Blut-Verteilungskoeffizient	45	27	47,5
MAC für 31 bis 65 Jahre (Vol%)	1,2	6,0	2,0
MAC_{awake} (Vol%)	0,4 – 0,6	2,0 – 3,0	0,7 – 1,0
Metabolisierungsrate (%)	0,2	0,02	2-5

Aus der allgemeinen Gasgleichung ($p \cdot V = n \cdot R \cdot T$) und der Molmasse ($V_{fl} \cdot \rho = n \cdot MM$) lässt sich das Dampfvolumen unter Körperbedingungen („body temperature pressure saturated“, **BTPS**) berechnen als: $V(ml) = 1000 \cdot V_{fl} \cdot \rho \cdot R \cdot T / MM \cdot (p - p_{H_2O})$; mit V_{fl} Volumen der Flüssigkeit in ml, ρ spezifisches Gewicht, R allgemeine Gaskonstante ($8,31\ J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$), T Körpertemperatur ($310,15\ K$), MM molare Masse, p Luftdruck ($101,3\ kPa$), p_{H_2O} Wasserdampfdruck ($6,3\ kPa$).

Die volatilen Anästhetika gelangen im dampfförmigen Zustand als Gasgemisch in die Alveolen der Lunge und werden von dort durch Diffusion ins Blut aufgenommen. Mit dem Blutstrom wird das vorwiegend physikalisch gelöste Anästhetikum zunächst in die stark durchbluteten Organe, insbesondere in das zentrale Nervensystem, transportiert. Ein quantitatives Maß für die Löslichkeit eines volatilen Anästhetikums ist der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient. Dieser beschreibt das Verhältnis der Konzentrationen des Anästhetikums im Blut und in der Gasphase unter jeweils identischen Partialdrücken. Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient ist beim Desfluran im Vergleich zu den anderen hier erwähnten volatilen Anästhetika am niedrigsten (Tab.2). Damit zeigt es die schnellste Einleitung, Vertiefung und Abflachung der

Narkose, sowie die schnellste Elimination und ist in Folge dessen besonders gut steuerbar. (Engelhard and Werner, 2013)

Der ebenfalls niedrige Fett/Blut-Verteilungskoeffizient gewährleistet bei lang andauernder Applikation eine nur geringe Anreicherung und Kumulation im Fettgewebe (Eger, 1993).

Desfluran weist jedoch im Vergleich zu Isofluran und Sevofluran die geringste anästhetische Potenz auf und muss daher höher dosiert werden als die anderen volatilen Anästhetika. Die anästhetische Potenz wird mit der sogenannten MAC beschrieben und dient als indirektes Maß für die Wirkstärke eines Inhalationsanästhetikums. (Engelhard and Werner, 2013; Larsen, 2013)

Die MAC ist definiert als die minimale alveoläre Konzentration, bei der 50% aller Patienten auf eine Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren (Merkel and Eger, 1963). Demgegenüber beschreibt die MAC_{awake} diejenige Konzentration des volatilen Anästhetikums bei der 50% der Patienten auf Ansprache die Augen öffnen und beträgt etwa ein Drittel der MAC. Zur inhalativen Sedierung wird die MAC_{awake} angestrebt (Meiser et al., 2003). Die jeweilige MAC sinkt mit zunehmendem Patientenalter, aber auch bei Hypoxie, Anämie, Hypotension, Hypothermie, Schwangerschaft, sowie bei einer Kombination des volatilen Anästhetikums mit Opioiden, Barbituraten, Benzodiazepinen oder Ketamin. Ein chronischer Alkoholabusus, Hyperthyreose und Fieber erhöhen die MAC. (Engelhard and Werner, 2013; Larsen, 2013)

Bereits Meyer und Overton versuchten die Wirkung der volatilen Anästhetika durch die Abhängigkeit von ihrer Lipophilie zu beschreiben. Jedoch konnte diese Theorie ihre komplexe Wirkung ebenso wenig wie die Lipidperturbationstheorie, nach der durch Einlagerung von Anästhetikamoleküle in die Lipiddoppelmembran der Neurone spannungsabhängige Natriumkanäle in ihrer Öffnung behindert werden sollen, vollständig erklären. Heute werden spezifische Wirkungen an Membranproteinen, Wirkungen auf die axonale Nervenleitung, sowie ein Einfluss auf die synaptische Transmission angenommen. Es werden sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Effekte auf verschiedene spannungsabhängige und ligandenabhängige Ionenkanäle beschrieben. Neben dem $GABA_A$ -Rezeptor spielen hierbei auch Glutamat-, Glycin-

und nikotinerge Acetylcholinrezeptoren eine wichtige Rolle. Der zerebrale Kortex, das aufsteigende retikuläre System, der Thalamus und auch das Rückenmark wurden als Zielort der Wirkung volatiler Anästhetika bestimmt. (Campagna et al., 2003)

Auf diese Weise können die volatilen Anästhetika mit zunehmender Narkosetiefe dosisabhängig die Frequenz der EEG-Wellen bis hin zur „burst suppression“ verlangsamen. Zusätzlich zeigen sie neben der insgesamt geringen therapeutischen Breite eine dosisabhängige negativ inotrope und vasodilatatorische Wirkung, bei der durch Abnahme des peripheren Widerstandes der arterielle Mitteldruck abnimmt. Sie wirken bronchodilatatorisch bei erhöhtem Bronchomotorentonus und dosisabhängig atemdepressiv. Des Weiteren zeigen sie eine muskelrelaxierende Wirkung und eine Verstärkung der Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien. (Larsen, 2013)

Für die Sedierung von Intensivpatienten und die Ausschaltung ihres Bewusstseins sind jedoch deutlich geringere Konzentrationen des volatilen Anästhetikums notwendig als im Operationssaal. Bei diesen Konzentrationen, wenig oberhalb der MAC_{awake} , werden wichtige autonomen Funktionen wie die Spontanatmung, die Herz- und Kreislaufregulation, sowie die Temperaturregulation des Patienten kaum beeinflusst (Meiser et al., 2003).

Der Geruch von Desfluran ist unangenehm stechend und reizt die oberen Atemwege. Daher ist es, ebenso wie Isofluran, für die inhalative Einleitung einer Narkose nicht geeignet. Sevofluran dagegen reizt die oberen Atemwege nicht und besitzt einen milden ätherartigen Geruch. Da die Initiierung der inhalativen Sedierung nur bei bereits intubierten Intensivpatienten stattfindet, spielt diese Tatsache in diesem Kontext jedoch keine relevante Rolle.

Desfluran wird wie auch Isofluran zu Trifluoressigsäure abgebaut. Die CYP2E1 abhängige hepatische Metabolisierungsrate von 0,02% ist damit um den Faktor 10 geringer als beim Isofluran (Safari et al., 2014). Eine Leberschädigung durch Haptenbildung und Autoimmunreaktion, wie sie bereits beim Halothan beobachtet worden ist, ist damit sehr unwahrscheinlich. Dagegen besitzt Sevofluran die höchste hepatische Metabolisierungsrate von 3-5%. Dadurch werden bei längerer Applikation

möglicherweise klinisch relevante und potentiell nephrotoxische Mengen von anorganischem Fluorid freigesetzt. Das ebenfalls entstehende Hexafluorid-isopropanol wird zum einen glukuronidiert und zum anderen pulmonal eliminiert. Insgesamt ist damit das toxische Potential von Desfluran am geringsten. (Engelhard and Werner, 2013; Larsen, 2013)

Letztendlich verfügt Desfluran über zahlreiche Vorteile gegenüber den anderen volatilen Anästhetika. Dies macht es als Medikament zur inhalativen Sedierung von Intensivpatienten besonders interessant.

2.3 Die Applikation der volatilen Anästhetika

Mit der Entwicklung der heutigen hochpotenten volatilen Anästhetika spielt auch ihre exakt dosierte Applikation und somit die Vermeidung ihrer Überdosierung eine wichtige Rolle. Die Applikation der volatilen Anästhetika erfolgt mit einem Verdampfer, der auch als Vaporisator bezeichnet wird. Dieser wandelt die bei Raumtemperatur und Umgebungsluftdruck als Flüssigkeiten vorliegenden volatilen Anästhetika in den dampfförmigen Zustand um. Aufgrund der unterschiedlichen Dampfdrücke, Sättigungskonzentrationen und Siedepunkte der jeweiligen volatilen Anästhetika müssen jeweils spezifische Verdampfer verwendet werden. Um exakt dosierbare Anästhetikakonzentrationen zu erhalten, muss der temperaturabhängige und exotherme Verdampfungsprozess durch den Verdampfer von Fluss-, Druck- und Temperaturschwankungen, sowie von der Zusammensetzung der Trägergase unabhängig sein. Im Laufe der Zeit wurde eine Vielzahl von verschiedensten Verdampfersystemen entwickelt und kontinuierlich verbessert. Ein heute gebräuchliches Prinzip der Verdampfung volatiler Anästhetika ist das Bypass-Prinzip. Nach diesem arbeitet der als Vapor bezeichnete variable Flow-Verdampfer der Firma Dräger. Er ist sowohl für Isofluran als auch für Sevofluran erhältlich.

Aufgrund des niedrigen Siedepunktes und des hohen Dampfdruckes (Tab.1) ist für Desfluran jedoch ein spezielles Verdampfersystem notwendig (Andrews et al., 1993). In dem Tec 6 von GE Healthcare oder dem D-Vapor von Dräger wird das flüssige Desfluran zunächst auf 39°C erhitzt, so dass sich ein konstanter Dampfdruck von 1460mmHg in der Verdunsterkammer einstellt. Die Leitungen für das Frischgas und für den Desflurandampf sind räumlich getrennt aber elektromechanisch gekoppelt.

Mit einem elektronisch gesteuerten Druckregelventil wird der Druck des Desflurandampfes auf 834 mmHg herunterreguliert. Durch Betätigung des Handrades wird in Abhängigkeit von der am Gasausgang gewünschten Desflurankonzentration ein variables Drosselventil geöffnet. Durch diesen Kapillarspalt strömt der Desflurandampf und vermischt sich mit dem Frischgas, bevor er den Vaporisator am Gasausgang verlässt. (Abb.2) (Andrews and Johnston, 1993; Weiskopf et al., 1994b)

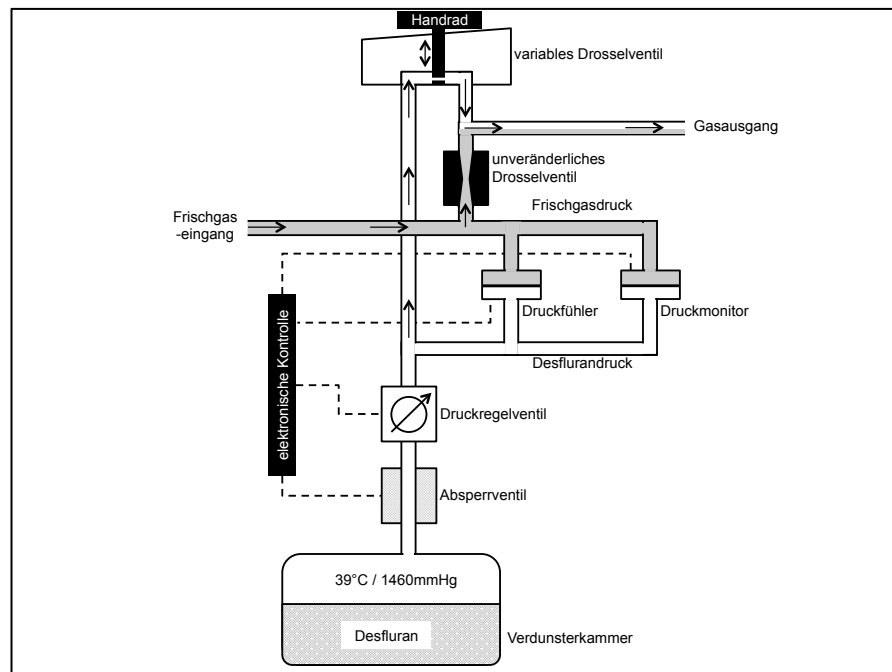


Abbildung 2: Vereinfachtes Konstruktionsschema des Tec 6; modifiziert nach (Andrews and Johnston, 1993)

Die oben erwähnten Vaporisatoren werden im Operationssaal aus ökonomischen und ökologischen Gründen nur in Verbindung mit einem Anästhesiesystem verwendet. Dieses basiert auf einem halbgeschlossenen oder geschlossenen Rückatemsystem, dem sogenannten Kreisteil. Dies ist eine kreisförmig angeordnete Konstruktion, bestehend aus einem Respirator, einem CO₂-Absorber und dem Vaporisator, welche über Schläuche und Ventile miteinander verbunden sind. In diesem Kreislauf wird das Tidalvolumen des Patienten vom abgeatmeten CO₂ durch den Absorberkalk befreit und anschließend wieder erneut dem Patienten zugeführt. Somit müsste im optimalen Zustand des geschlossenen Systems lediglich der vom Patienten metabolisierte Sauerstoff und das aufgenommene volatile Anästhetikum dem Kreislauf durch die Frischgaszufuhr über den Vaporisator ersetzt werden.

Allerdings muss bei einer unregelmäßigen Spontanatmung des Patienten und sicherheitsbedingten regelmäßigen Spülvorgängen des Anästhesiesystems von zusätzlichen Verlusten ausgegangen werden (Bellgardt et al., 2013).

Bedingt durch die häufig eingeschränkten räumlichen Bedingungen einer Intensivstation, ist ein sperriges Anästhesiesystem für die routinemäßige Anwendung der inhalativen Sedierung jedoch nur wenig geeignet. Des Weiteren können durch die Reaktion der volatilen Anästhetika mit dem Atemkalk des Kreisteils potentiell toxische Substanzen wie Kohlenstoffmonoxid und Compound A entstehen (Fang et al., 1995). Diese können bei geringer Frischgaszufuhr, wie es für einen ökonomischen und ökologischen Betrieb unter Minimalflow ($0,5 \text{ l min}^{-1}$) oder Lowflow (1 l min^{-1}) üblich ist, im Anästhesiesystem kumulieren und anschließend vom Patienten aufgenommen werden. Zusätzlich ist aufgrund von fehlenden Alarmen und der fehlenden Apnoeventilation ein sicherer, personalunabhängiger und allein-stehender (stand-alone) Betrieb des Anästhesiesystems nicht durchführbar. Auch die von einem Intensivrespirator gewohnten Beatmungsformen sind mit einem gewöhnlichen Anästhesiesystem häufig nicht möglich. Mit einem Intensivrespirator vergleichbare Beatmungsformen bietet der Hersteller Dräger lediglich mit dem Anästhesiesystem Zeus[®] an. Das hier zusätzlich eingebaute DIVA (Direkt Injektion of Vapor Anesthetic) -Dosiermodul ermöglicht eine elektronisch gesteuerte und an die gewünschte endexpiratorische Anästhetikakonzentration automatisch angepasste Anästhetikadosierung. Auch der Hersteller Maquet verspricht mit dem Anästhesiesystem Maquet Flow-I[®] Beatmungseigenschaften, die dem eines Intensivrespirators gleichen.

2.4 Die Reflektion von volatilen Anästhetika

Mit der Markteinführung der Medizinprodukte AnaConDa® der Firma Sedana Medical und des MIRUS™ der Firma Pall Medical ist das Prinzip der Anästhetikareflection zur Einsparung volatiler Anästhetika in der Klinik nutzbar. Mit ihnen ist der ökonomische Gebrauch der volatilen Anästhetika auch in Kombination mit Respiratoren der Intensivstation möglich. Es ist kein aufwendiges Rückatemsystem mit Absorberkalk notwendig. Lediglich die Verwendung eines Anästhesie-Gas-Fortleitungssystems (AGS) zur Reduktion der Arbeitsplatzbelastung mit dem volatilen Anästhetikum ist bei der Anwendung beider Reflektoren empfehlenswert (Bellgardt et al., 2013). Diese AGS werden am Expirationsport des Intensivrespirators angeschlossen. Sie werden von mehreren Herstellern angeboten und bestehen entweder aus einer Absaugung mit einem Reservoir oder aus einem Filter aus Aktivkohle oder Zeolith. Für die Verwendung der AnaConDa wird zusätzlich eine Spritzenpumpe und ein Gasmonitor benötigt. Das Prinzip der Reflektion beruht auf der Adsorption von lipophilen Substanzen an der Oberfläche bestimmter Materialien, wie zum Beispiel aktivierter Karbonfasern. Diese Materialien sind in dem jeweiligen Reflektor enthalten und funktionieren ähnlich wie ein molekulares Sieb mit einer großen Oberfläche. Der Reflektor wird wie ein herkömmlicher HME-Filter zwischen dem Endotrachealtubus und dem Intensivrespirator angebracht. Ein Teil der in der Ausatemluft befindlichen Anästhetikamoleküle werden während der Expiration im Reflektormaterial gespeichert und in der sich anschließenden Inspiration wieder an die eingeatmete Luft abgegeben. Das jeweilige Reflektormaterial besitzt eine begrenzte Kapazität bis zu der es Moleküle anlagern kann. Wird diese Kapazitätsgrenze überschritten, passieren die überschüssigen Moleküle das Reflektormaterial ungehindert (Meiser et al., 2009). Es lagern sich vor allem die Moleküle der volatilen Anästhetika und in geringem Maße auch CO₂ an dem Reflektormaterial an (Stureson et al., 2014b). Andere Moleküle wie Sauerstoff und Stickstoff zeigen keine Affinität gegenüber dem Reflektormaterial.

2.5 AnaConDa® – Anaesthetic Conserving Device

Das Anaesthetic Conserving Device, welches mit dem Akronym AnaConDa beschrieben wird, wurde Mitte der 90er Jahre von der Firma Sedana Medical (Uppsala, Schweden) entwickelt und erstmals im Jahre 1999 im klinischen Einsatz getestet. Vorgestellt wurde es im Oktober 2003 auf dem Kongress der „European Society of Intensive Care Medicine“ in Amsterdam und im April 2004 auf dem „13th World Congress of Anaesthesiologists“ in Paris. (Sedana Medical, c)

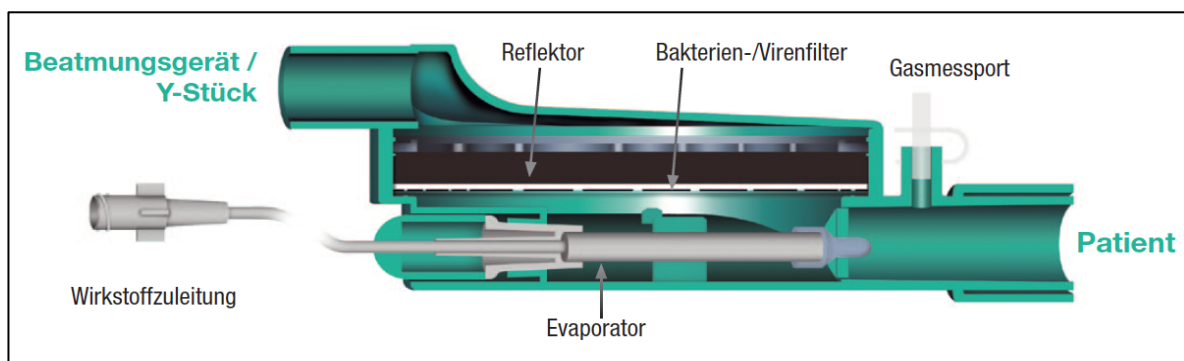


Abbildung 3: Querschnitt des Anaesthetic Conserving Device (aus (Sedana Medical, a))

Das Medizinprodukt AnaConDa (Abb.3) wird wie ein herkömmlicher Bakterien- und Virenfilter zwischen dem Y-Stück des Beatmungsgerätes (ISO-Standard männlich 22mm) und dem Endotrachealtubus des Patienten (ISO-Standard weiblich 15mm) positioniert. Mit einem Totraumvolumen von etwa 100ml enthält es einen Bakterien- und Virenfilter und zwei Lagen eines Anästhetikareflektors. Der Reflektor besteht aus aktivierten Karbonfasern, welche in einen watteartigen Befeuchtungsfiler eingewoben sind. Auf der Patientenseite des Reflektors innerhalb des Plastikgehäuses befindet sich ein aus porösem Kunststoff bestehender Stab der als Evaporator bezeichnet wird. Das flüssige volatile Anästhetikum Isofluran oder Sevofluran wird mit einem speziellen Adapter in eine vom Hersteller mitgelieferten 50ml Spritze eingefüllt. Anschließend kann es mit einer herkömmlichen Spritzenpumpe über die Wirkstoffzuleitung dem Evaporator zugeführt werden und auf der Patientenseite des Reflektors verdampfen. Über den patientenseitigen Gasmessport kann ein Gasmonitor angeschlossen werden. Die Dosierungsberechnung der endtidalen Anästhetikazielkonzentration erfolgt mit Hilfe eines Nomogramms. (Sedana Medical et al., b)

2.6 MIRUS™

Das von der Firma Pall Medical entwickelte MIRUS-System besteht aus dem MIRUS-Controller und dem MIRUS-Exchanger, welcher wiederum aus dem MIRUS-Reflector und dem MIRUS-Filter zusammengesetzt ist (Abb.5).

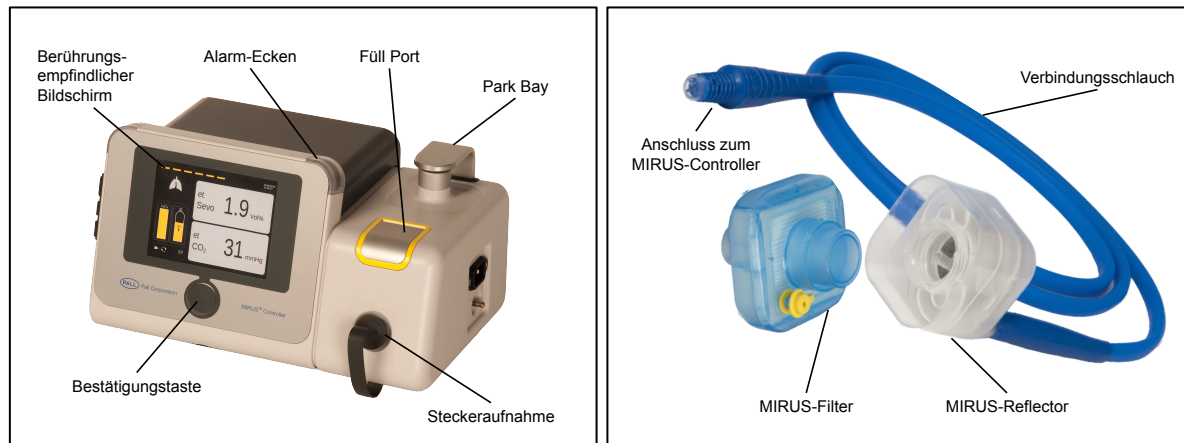


Abbildung 4 (links): MIRUS-Controller in der Frontansicht, **Abbildung 5 (rechts):** MIRUS-Reflector und MIRUS-Filter (Abbildungen 4 und 5 mit freundlicher Genehmigung von Pall Medical)

Der MIRUS-Controller (Abb.4) enthält einen elektronisch gesteuerten Verdampfer, der die Applikation der volatilen Anästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran ohne zusätzliche Zugabe von Frischgas ermöglicht. Er hat ein Fassungsvermögen von 250ml und ist, um Verwechslungen zwischen den verschiedenen Anästhetika zu vermeiden, farblich gekennzeichnet. Mit Hilfe des integrierten Messsystems werden neben den Atemparametern die endtidalen Konzentrationen des volatilen Anästhetikums und des CO₂ gemessen. Die notwendige Menge des zu applizierenden Anästhetikums, welche zum Erreichen der zuvor am Gerät eingestellten Zielkonzentration in MAC notwendig ist, wird automatisch berechnet und appliziert. Mit Hilfe der sogenannten DOGA (Diffusionsoptimierte Gas Applikation) -Funktion wird die Applikation des Anästhesiegases ausschließlich in der Inspiration ermöglicht. Die Bedienung erfolgt über einen berührungsempfindlichen Bildschirm und eine Bestätigungstaste. Eine Festlegung der Alarmgrenzen ist für fast jeden der gemessenen Werte möglich. Alarme werden sowohl akustisch als auch visuell gegeben. Ein Akkubetrieb ist für etwa 10 min gewährleistet. Der MIRUS-Filter, der einem herkömmlichen HME-, Bakterien- und Virenfilter entspricht, kann sowohl separat als auch in Kombination mit dem MIRUS-Reflector genutzt werden. Er besitzt einen Gasmessport auf der Respiratorseite und verfügt über ISO-Standard

Konnektoren (weiblich 15mm, männlich 22mm). Der MIRUS-Reflector beinhaltet einen Filter aus aktivierten Karbonfasern. Er wird mit einem Plastikkabel, welches sechs Plastikschläuche beinhaltet, mit dem MIRUS-Controller über eine spezielle Steckverbindung verbunden. Die enthaltenen Lumina dienen der Messung der endtidalen Gaskonzentrationen und der Atemparameter, sowie der Applikation des volatilen Anästhetikums. Der MIRUS-Exchanger besitzt ein Totraumvolumen von etwa 100ml und wird zwischen dem Endotrachealtubus des Patienten und dem Y-Stück des Beatmungsgerätes (ISO-Standard) eingesetzt. (Bomberg et al., 2014; Pall Medical, 2012b)

2.7 Der Stellenwert der inhalativen Sedierung

In der Zeit von 1989 bis 2004 wurden insgesamt sechs randomisierte kontrollierte klinische Studien veröffentlicht, in denen die Vorteile und Nachteile der inhalativen Sedierung gegenüber der intravenösen Sedierung auf der Intensivstation untersucht wurden. Gegenstand der Studien war hauptsächlich das volatile Anästhetikum Isofluran (Kong et al., 1989; La Rosa et al., 1991; Millane et al., 1992; Spencer and Willatts, 1992), aber auch Desfluran (Meiser et al., 2003) und Xenon (Bedi et al., 2003) wurden mit den intravenösen Sedativa Propofol oder Midazolam verglichen. Hierbei zeigten sich zwischen den beiden Sedierungskonzepten, bezüglich dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen, keine relevanten Unterschiede. Zu Gunsten der inhalativen Sedierung wurden in fast allen Studien signifikante Unterschiede bezüglich der Aufwachzeit nach Beendigung der Zufuhr des Sedativums gefunden. Auch eine deutlich raschere Erholung der kognitiven Funktionen konnte nach Verwendung von Isofluran als Sedativum gezeigt werden (Kong et al., 1989; Spencer and Willatts, 1992). Ebenfalls konnte festgestellt werden, dass mit Isofluran die Sedierungstiefe häufiger im Zielbereich lag als mit Midazolam (Kong et al., 1989).

Mit der Markteinführung der AnaConDa und der Möglichkeit der einfachen Applikation von Isofluran und Sevofluran in Kombination mit einem Intensivrespirator, kam es seit 2004 zu einem deutlichen Anstieg der Anzahl der Veröffentlichungen auf dem Gebiet der inhalativen Sedierung. Bis zum Jahre 2015 sind mindestens 8 weitere Veröffentlichungen erschienen, die in randomisierten klinischen Studien den Einsatz der volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran gegenüber den

herkömmlichen intravenösen Sedativa Propofol oder Midazolam untersuchten. Hierbei wurden über 300 Patienten inhalativ sediert und Anwendungszeiten von bis zu 96 Stunden (Sackey et al., 2008) untersucht. Primäre Endpunkte waren unter anderem signifikant kürzere Aufwach- und Extubationszeiten für die Patientengruppen nach inhalativer Sedierung (Hanafy, 2005; Hellstrom et al., 2012; Mesnil et al., 2011; Rensburg et al., 2012; Röhm et al., 2009; Röhm et al., 2008; Sackey et al., 2004).

Nach kardiochirurgischen Eingriffen und Isofluransedierung konnte von Hanafy im Vergleich zur Verwendung von Midazolam eine raschere postoperative Mobilisierung gezeigt werden (Hanafy, 2005). Im Rahmen der postoperativen Sedierung mit Sevofluran nach kardiochirurgischen Eingriffen konnte ein geringerer Troponin T Anstieg, als sensitivstem Marker einer Myokardschädigung, im Vergleich zu Propofol festgestellt werden (Hellstrom et al., 2011; Marcos-Vidal et al., 2014; Steurer et al., 2012).

An einem kleinen Kollektiv von 22 neurochirurgischen Patienten zeigte sich unter Verwendung von Isofluran ein Anstieg des zerebralen Blutflusses, jedoch kein relevanter Anstieg des intrakraniellen Druckes im Vergleich zur intravenösen Sedierung (Bosel et al., 2012; Villa et al., 2012). Tierexperimentelle Studien an Ratten verdeutlichten zudem einen neuroprotektiven Effekt von Isofluran (Statler et al., 2006a; Statler et al., 2006b). Aufgrund der fehlenden Einbeziehung von Patienten mit bereits erhöhtem intrakraniellen Druck in den erwähnten Studien ist die Datenlage insgesamt als unzureichend einzuschätzen. Daher sollte bei der inhalativen Sedierung von neurochirurgischen Patienten mit möglicherweise erhöhtem intrakraniellen Druck und ohne Monitoring des intrakraniellen Druckes sehr zurückhaltend vorgegangen werden.

Als Hinweis auf ein besseres psychologisches Ergebnis nach inhalativer Sedierung kann ein reduziertes Auftreten von Halluzinationen und wahnhaften Erinnerungen nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation gewertet werden (Mesnil et al., 2011; Sackey et al., 2008). Gerade diese Symptome gelten als ursächlich für Depressionen und posttraumatische Belastungsstörungen (zitiert nach Mesnil et al., 2011).

Ein immunmodulatorischer Effekt konnte bislang nur in tierexperimentellen Studien und lediglich für Sevofluran nachgewiesen werden (Ferrando et al., 2013; Herrmann et al., 2013).

Ein Vorteil der inhalativen Sedierung bezüglich der Intensiv- oder Krankenhausverweildauer konnte bis heute noch nicht eindeutig durch randomisierte Studien gezeigt werden (Hellstrom et al., 2012; Mesnil et al., 2011; Wasowicz et al., 2012). Lediglich Röhm et al. konnten in einer randomisierten Studie, in der 70 Intensivpatienten entweder mit Propofol oder mit Sevofluran über einen mittleren Zeitraum von 8 Stunden sediert wurden, neben einer signifikant kürzeren Beatmungszeit auch eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer zeigen ($p < 0,03$) (Röhm et al., 2008). Ebenfalls konnten Bellgardt et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie an insgesamt 200 eingeschlossenen Patienten für die inhalative Langzeitsedierung mit Isofluran eine signifikant geringere Krankenhausmortalität, sowie 365-Tagesmortalität gegenüber der Langzeitsedierung mit Propofol oder Midazolam zeigen (Bellgardt et al., 2015).

Zahlreiche weitere Studien und Fallberichte wurden seit dem Jahre 1978 (Colaco et al., 1978) zum Thema inhalative Sedierung veröffentlicht. Es wurden Sedierungszeiten von einer Stunde (Colaco et al., 1978) bis zu 32 Tagen (Arnold et al., 1993) dokumentiert und die verschiedensten Fragestellungen untersucht. Zahlreiche Berichte über die inhalative Sedierung von Patienten nach unfall-, abdominal-, kardio- und thoraxchirurgischen Eingriffen sind erschienen (Martin et al., 2010; Tanigami et al., 1997). Aber auch bei anderen Indikationen wie Status asthmaticus (Bierman et al., 1986; Maltais et al., 1994; Thomson et al., 2007), COPD (Nickel et al., 2007), therapeutischer Hypothermie nach Herzstillstand (Hellstrom et al., 2014) oder Status epilepticus (Kofke et al., 1989; Mirsattari et al., 2004; Sharpe et al., 2002) wurde die Sedierung mittels volatiler Anästhetika durchgeführt. Weitere Publikationen zeigten den Einsatz der inhalativen Sedierung bei pädiatrischen Patienten (Eifinger et al., 2013; Sackey et al., 2005b; Shankar et al., 2006).

Insgesamt kann die klinische Etablierung der inhalativen Sedierung auch durch Verkaufszahlen aus dem Jahre 2013 mit rund 30.000 allein in Deutschland verkauften AnaConDa-Systemen bestätigt werden (zitiert nach Bomberg et al., 2014).

3 Zielsetzung

Mit der vorliegenden Arbeit soll die Frage beantwortet werden, ob auch Desfluran von einem aus aktivierten Karbonfasern bestehenden Reflektor effizient reflektiert wird.

Zur Beantwortung dieser Frage sollen zwei unterschiedliche Methoden entwickelt werden, welche die Effizienz der Reflektion eines volatilen Anästhetikums unter einheitlichen Versuchsbedingungen bestimmen.

Mit den beiden Methoden soll die Effizienz der Desfluranreflektion für die beiden in Deutschland erhältlichen Reflektoren, AnaConDa und MIRUS, bestimmt und verglichen werden.

Der Einfluss des Tidalvolumens, der Atemfrequenz und der Patientenkonzentration auf die Effizienz der Desfluranreflektion soll hierbei für einen breiten Messbereich bestimmt werden. Damit sollen neben dem klinisch relevanten Bereich ebenfalls die Extrempunkte der beiden Reflektoren beleuchtet werden.

4 Material und Methode

4.1 Material

4.1.1 Geräte

Tabelle 3: Verwendete Geräte

Gerät	Hersteller
Intensivrespirator Evita® 4	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Gasmonitor Vamos®	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Anästhesiesystem Primus®	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Vaporisator D-Vapor®	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Anästhesie-Gas-Fortleitungssystem (AGS) Open Reservoir Scavenger System	Pall Medical, Dreieich, Deutschland
Kontinuierliche Absaugung	Ohio Medical, Gurnee, IL, USA
Schwebekörper-Durchflussmesser, Rotameter	Rota Yokogawa, Ratingen, Deutschland Serien-Nummer: 900322.0402 24 Kalibrierzertifikat L25019
Personal Computer	
Betriebssystem Windows® XP	Microsoft® Corporation, Redmond, USA

Tabelle 4: Herstellerangaben zur Abweichung der Messwerte

Gerät	Messparameter	Abweichung der Messwerte
Evita [®] 4	V _T (BTPS)	± 10% oder ± 25 ml; der größere Wert gilt
	V _{Te} (BTPS)	± 8%
	MV (BTPS)	± 8%
	MV _{leck} (BTPS)	± 18%
	O ₂ -Konzentration	± 5% oder ± 2 Vol%; der größere Wert gilt
Primus [®]	FGF	± 10%
	O ₂ -Konzentration	± 5% oder ± 2 Vol%; der größere Wert gilt
	Absaugrate 150ml min ⁻¹	± 20 ml
	Desflurankonzentration	für 0 - 15 Vol% ± 5% oder ± 0,15 Vol%; der größere Wert gilt für 15 - 22 Vol% ± 10%
Vamos [®]	Absaugrate 200ml min ⁻¹	ISO 21647
	Desflurankonzentration	ISO 21647

4.1.2 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 5: Verwendete Verbrauchsmaterialien

Verbrauchsmaterial	Hersteller
Anaesthetic Conserving Device AnaConDa®	Sedana Medical, Uppsala, Schweden
MIRUS™-Exchanger, MIRUS™-Reflector + MIRUS™-Filter	Pall Medical, Dreieich, Deutschland
Adapter mit Druckmess-Möglichkeit	Medisize Deutschland GmbH, Neunkirchen-Seelscheid, Deutschland
O ₂ -Applikationsschlauch	Teleflex Medical Europe, IDA Business and Technology Park, Athlone, Irland
Messgasleitung	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Einmalschlauchsystem (Intensivrespirator)	Teleflex Medical Europe, IDA Business and Technology Park, Athlone, Irland
Flowsensor	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Adapter (Schlauch zum AGS)	Pall Medical, Dreieich, Deutschland
Tubusverlängerung mit Bronchskopieöffnung	Int' AirMédical, Bourg-en-Bresse, Frankreich
Handbeatmungsbeutel, MX50048, Anästhesiesystem Zeus®	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
Combi-Stopper	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Wasserfalle	Dräger Medical, Lübeck, Deutschland
HME-Filter (heat and moisture exchanger) Humid-Vent® Filter Compact S	Teleflex Medical Europe, IDA Business and Technology Park, Athlone, Irland
Blaue Kappe	Int' AirMédical, Bourg-en-Bresse, Frankreich
Suprane®, Desfluran	Baxter, Deerfield, Illinois, USA

4.2 Methode

Der Aufbau und die Durchführung aller Versuche fanden in einem gesperrten Patientenzimmer der interdisziplinären operativen Intensivstation (IOI, Gebäude 57.3) des Universitätsklinikums des Saarlandes (Kirrberger Straße 100, 66421 Homburg/Saar) statt. Somit konnte sowohl eine konstante Raumtemperatur von 22° Celsius, als auch eine konstante Raumlftwechselrate von mindestens zwölf vollständigen Wechslen pro Stunde gewährleistet werden. Einer zu hohen Arbeitsplatzbelastung durch das volatile Anästhetikum Desfluran wurde dadurch vorgebeugt.

4.2.1 Versuch 1

Versuchsaufbau:

Im Zentrum des ersten Versuchsaufbaus steht der jeweilige Reflektor. Hierbei wurde zum einen das Anaesthetic Conserving Device, AnaConDa (Abb.3) und zum anderen der MIRUS-Exchanger, die Kombination von MIRUS-Reflector und MIRUS-Filter (Abb.5), untersucht. Der jeweilige Reflektor wurde an der Respiratorseite über das Y-Stück eines kompatiblen Einmalschlauchsystems mit dem Intensivrespirator Evita 4 konnektiert (Abb.6).

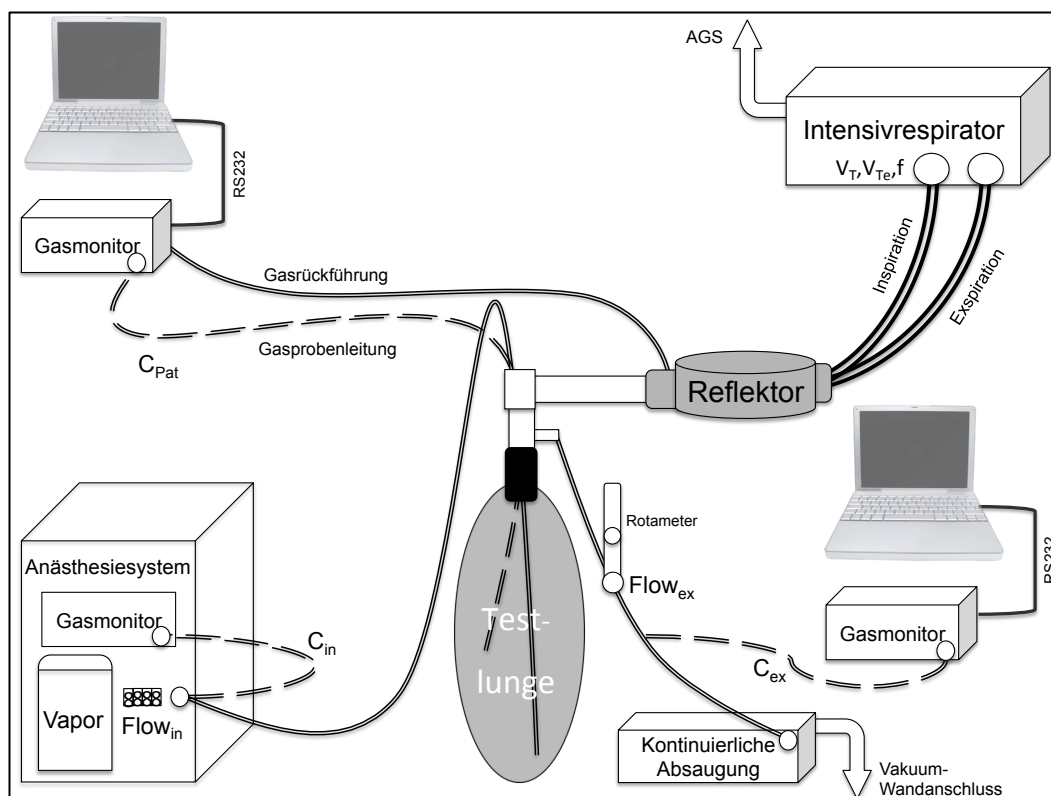


Abbildung 6: Versuchsaufbau Versuch 1; Reflektor = AnaConDa oder MIRUS-Exchanger

Der Ausgang des Expirationsports des Intensivrespirators wurde über einen Adapter mit dem Anästhesie-Gas-Fortleitungssystem (AGS) verbunden, um die Belastung der Raumluft mit dem volatilen Anästhetikum möglichst gering zu halten. Das AGS (Abb.7) wurde mit dem Vakuumwandanschluss konnektiert und diente als Reservoir für die desfluranhaltige Luft aus dem Expirationsport des Intensivrespirators. Durch den kontinuierlichen niedrigen Gasfluss des Vakuumwandanschlusses wurde das anästhetikahaltige Gasgemisch, welches sich auf Grund seiner höheren Dichte am Boden des Reservoirs sammelte, stetig abgesaugt. Am oberen Bereich befanden sich Öffnungen zur Umgebung, sodass die Gefahr der Erzeugung eines Unterdrucks am Intensivrespirator nicht bestand.

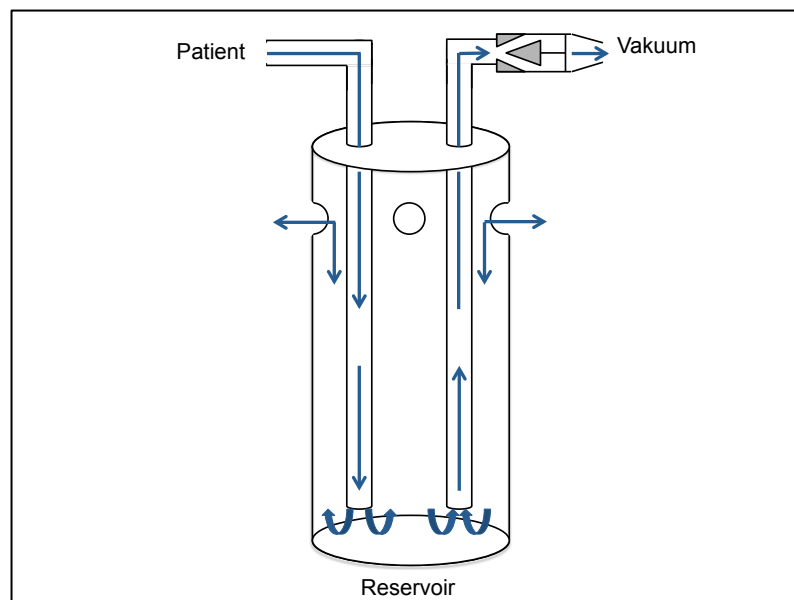


Abbildung 7: Skizze der Funktionsweise des „Open Reservoir Scavenger System“

Der jeweilige Reflektor wurde an der Patientenseite über eine Tubusverlängerung mit integriertem Bronchoskopieport mit einem aus Chloropren bestehenden Handbeatmungsbeutel des Anästhesiesystems Zeus verbunden. Der Handbeatmungsbeutel fungierte als Testlunge mit einem Volumen von 3 Litern und wird im weiteren Text als solche bezeichnet. Die Testlunge besitzt laut Hersteller die Eigenschaft, sowohl die Diffusion von volatilem Anästhetikum in die Umgebungsluft, als auch dessen Anreicherung in der Wandung möglichst gering zu halten.

Zwischen der Tubusverlängerung und der Testlunge wurde ein Adapter eingefügt. Dieser wurde über einen O₂-Applikationsschlauch mit einem Schwebekörper-

Durchflussmesser verbunden. Der Schwebekörper-Durchflussmesser wurde mit einem weiteren O₂-Applikationsschlauch mit der kontinuierlichen Absaugung, welche über den Vakuumwandanschluss betrieben wurde, verbunden und diente der Messung zur Grobeinstellung der Absaugrate. In den zuletzt genannten O₂-Applikationsschlauch wurde das Ende einer abgeschnittenen Messgasleitung, etwa fünf Zentimeter nach dem Schwebekörper-Durchflussmesser, eingeführt und abgedichtet. Das gegenüber liegende Ende wurde wechselweise mit einem Combi-Stopper verschlossen oder mit der Wasserfalle am Gasprobeneingang des Gasmonitors verbunden.



Abbildung 8: Modifikation am Anästhesiesystem Primus

Über den Bronchoskopieport der Tubusverlängerung wurde ein O₂-Applikationsschlauch in die Testlunge eingeführt, sodass sich dessen Ende am Boden der Testlunge befand (Abb.6). Das andere Ende wurde mit dem Inspirationsschenkel des Anästhesiesystems über einen Adapter verbunden. An diesem Adapter wurde ebenfalls ein HME-Filter konnektiert und mit einer blauen Kappe verschlossen (Abb.8). Der HME-Filter diente dem Anschluss einer Messgasleitung, welche mit der Wasserfalle am Gasprobeneingang des Anästhesiesystems verbunden wurde. Die Rückführung des Probengases erfolgte innerhalb des Anästhesiesystems, unmittelbar nach dem internen Expirationsventil. Am Primus wurde der expiratorische Schenkel und der Handbeatmungsbeutelanschluss jeweils mit einer

blauen Kappe verschlossen (Abb.8). Das Anästhesiesystem wurde mit dem Vaporisator D-Vapor bestückt und dieser mit dem volatilen Anästhetikum Desfluran befüllt.

Über den Bronchoskopieport der Tubusverlängerung wurde zusätzlich eine Messgasleitung in die Testlunge eingeführt, wobei deren Ende in der Mitte der Testlunge positioniert wurde (Abb.6). Dadurch wurde ein Kurzschluss zwischen der Gaszufuhr über den O₂-Applikationsschlauch und der Gasansaugung über die Messgasleitung vermieden. Das andere Ende dieser Messgasleitung wurde mit der Wasserfalle des Gasprobeneingangs des Gasmonitors verbunden.

Zur Rückführung des Probengases wurde der Gasprobenauslass auf der Rückseite des Gasmonitors mit dem jeweiligen Reflektor über einen O₂-Applikationsschlauch verbunden. Bei der AnaConDa wurde hierfür der vorgesehene Gasmessport verwendet. Die Wirkstoffzuleitung der AnaConDa, welche am distalen Ende ein eingebautes Rückschlagventil besitzt, blieb unbenutzt. Am MIRUS-Exchanger wurde zunächst der blaue Verbindungsschlauch durchtrennt und damit sechs dünne Plastikschläuche freigelegt. Von diesen wurde der Schlauch, welcher ursprünglich zur Applikation des volatilen Anästhetikums gedacht war, mittels Drahtsondierung identifiziert und zur Probengasrückführung genutzt. Die übrigen fünf Plastikschläuche des MIRUS-Exchangers wurden gasdicht verschlossen.

Der Gasmonitor wurde über eine RS232/Medibus Schnittstelle und einem seriellen Kabel mit dem seriellen Port eines Personal Computers verbunden. Die jeweils gemessenen Werte wurden alle 10 msek mit der Software Visia in der Einheit Volumenprozent bis auf zwei Dezimalstellen genau aufgezeichnet.

Versuchsablauf:

Alle Verbrauchsmaterialien waren zum Einmalgebrauch vorgesehen und hatten zuvor keinen Kontakt zu volatilen Anästhetika. Zu Beginn wurde der Gasmonitor gestartet. Nachdem dieser einen Selbstcheck erfolgreich durchgeführt hatte, wurde der Personal Computer hochgefahren und das Programm Visia geöffnet.

Der Intensivrespirator wurde einer vollständigen Systemprüfung und einem Leckagetest nach Herstellerangaben unterzogen, bevor das Einmalschlauchsystem

mit der Versuchsapparatur verbunden wurde. Anschließend wurden folgende Einstellungen am Intensivrespirator vorgenommen (Tab.6).

Tabelle 6: Einstellungen am Intensivrespirator Evita 4

Beatmungsmodus	SIMV
FiO₂	21 Vol%
I:E	1:1
PEEP	3 mbar
P_{ASB}	0 mbar
P_{max}	100 mbar
T_{Ramp}	0,05 sek
Flow	60 l min ⁻¹
AutoFlow	aus
Tubuskompensation	aus
Flowtrigger	max
V_T	300ml; 500ml; 1000ml
f	10 min ⁻¹ ; 20 min ⁻¹ (nur bei V _T 500ml)

Bei dem Anästhesiesystem wurde ebenfalls ein vollständiger Gerätecheck nach Herstellerangaben durchgeführt, bevor es mit der Versuchsapparatur verbunden wurde. Nachfolgend wurden die in Tabelle 7 aufgeführten Einstellungen vorgenommen.

Tabelle 7: Einstellungen am Anästhesiesystem Primus

Beatmungsmodus	manuell / spontan
Frischgas O₂	21 Vol%
Frischgasfluss, FGF	2 l min ⁻¹
APL-Ventil	70 cmH ₂ O

Anschließend wurden alle Komponenten, dem oben erläuterten Versuchsaufbau entsprechend, verbunden und aktiviert. Die kontinuierliche Absaugung wurde eingeschaltet und das abgesaugte Volumen (Flow_{ex}) unter Zuhilfenahme des zwischengeschalteten Schwebekörper-Durchflussmessers zunächst auf 2 Liter pro Minute justiert. Im weiteren Versuchsablauf mit steigenden Desflurankonzentrationen

im zugeführten Gasvolumen musste das abgesaugte Volumen nach oben korrigiert werden. Hierfür wurde die folgende Überlegung vorgenommen.

Wurde dem geschlossenen System des Anästhesiesystems ein konstanter Frischgasfluss (FGF) von 2 Litern pro Minute zugeführt, musste dieses Gasvolumen das Anästhesiesystem am Inspirationsschenkel wieder verlassen, sofern die dortigen Gasdrücke den maximalen Druck am APL-Ventil von 70 cmH₂O nicht überschritten haben. Wurde dieses Gasvolumen nun mit der zuvor am Vaporisator eingestellten Menge an volatilem Anästhetikum Desfluran angereichert, so addierte sich das Volumen des gasförmigen Anästhetikums, welches zum Erreichen der gewünschten Konzentration (C_{in}) notwendig war, zum Volumen des Frischgasflusses (Formel1).

$$Flow_{in} = FGF \times \left(1 + \frac{C_{in}}{100}\right)$$

Formel 1: Berechnung des Gasflusses des mit dem Anästhesiesystem zugeführten Gasmisches

Die jeweils errechneten Gasflüsse des zugeführten Gasmisches ($Flow_{in}$) mit dem Anästhesiesystem wurden in der Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Errechneter zugeführter Gasfluss ($Flow_{in}$)

C_{in} (Vol%)	FGF (l min ⁻¹)	$Flow_{in}$ (l min ⁻¹)
1	2	2,02
2	2	2,04
3	2	2,06
4	2	2,08
6	2	2,12
8	2	2,16
10	2	2,20
12	2	2,24
17	2	2,34

Aufgrund der eingeschränkten Einstellungsmöglichkeiten des abgesaugten Gasvolumens ($Flow_{ex}$) mit Hilfe des Schwebekörper-Durchflussmessers, wurde eine Titrierung des Volumens anhand der von dem Intensivrespirator angezeigten Werte für V_{Te} und V_T vorgenommen. Hierbei wurde eine Abweichung zwischen V_{Te} und V_T

von maximal 1% und eine angezeigte Leckage von maximal 5% des Atemminutenvolumens akzeptiert.

Anschließend wurde die Aufzeichnung der vom Gasmonitor im Nebenstrom nach dem Infrarotabsorptionsverfahren gemessenen Desflurankonzentration in der Testlung (C_{Pat}) mit dem Programm Visia gestartet. Der Gasmonitor führte alle 120 Minuten eine automatische Kalibrierung durch.

Initial wurde eine maximale Desflurankonzentration von 18 Vol% am Einstellrad des Vaporisators gewählt, um so ein möglichst rasches Anfluten und Erreichen des Gleichgewichtszustandes zu gewährleisten. Das Einstellrad am Vaporisator wurde erst auf die dem Versuchsprotokoll (Anhang 1, 2) entsprechende Konzentration (C_{in}) zurückgedreht, wenn die Desflurankonzentration in der Testlung (C_{Pat}) 5 Vol% überschritten hatte oder ein mit C_{in} identischer Wert für C_{Pat} erreicht wurde. Hierbei wurde das Ereignis genutzt, welches im Versuchsablauf zuerst eintrat. Die tatsächlich applizierte Desflurankonzentration (C_{in}) wurde kontinuierlich mit dem Anästhesiesystem gemessen und gegebenenfalls am Einstellrad des Vaporisators nachjustiert.

Der Gleichgewichtszustand wurde definitionsgemäß erreicht, wenn die Konzentration von C_{Pat} eine Schwankung von weniger als $\pm 5\%$ über einen Zeitraum von 10 Minuten zeigte. Die in den letzten fünf Minuten aufgezeichneten Werte für C_{Pat} wurden in eine Excel-Tabelle importiert und der Mittelwert berechnet.

Anschließend wurde im Gleichgewichtszustand die Konzentration von Desfluran im Absaugschenkel (C_{ex}) über einen Zeitraum von einer Minute mit dem Gasmonitor gemessen und aufgezeichnet. Die Probengasrückführung aus dem Gasmonitor wurde hierfür kurzzeitig diskonnektiert. Die als C_{ex} bezeichneten Messwerte wurden ebenfalls in eine Excel-Tabelle importiert und anschließend über 30 Sekunden gemittelt.

Insgesamt wurden im ersten Versuch für die AnaConDa 32 Messungen und für den MIRUS-Exchanger 36 Messungen durchgeführt. Es wurde jeweils ein Tidalvolumen von 300ml, 500ml und 1000ml mit einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} und einer zugeführten Desflurankonzentrationen (C_{in}) von 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 17 Vol%

untersucht. Für das Tidalvolumen von 500ml wurden die jeweiligen zugeführten Desflurankonzentrationen zusätzlich mit einer Atemfrequenz von 20 min^{-1} untersucht. Des Weiteren wurde beim MIRUS-Exchanger zusätzlich eine zugeführte Desflurankonzentration von 1 Vol% untersucht.

Zur Berechnung der Effizienz der Desfluranreflektion wurden die folgenden Überlegungen vorgenommen. Die Menge an Desfluran welche netto in die Testlunge appliziert wurde (Input) berechnete sich wie folgt:

$$\text{Input} [\text{ml} \times \text{min}^{-1}] = (\text{Flow}_{\text{in}} \times C_{\text{in}}) - (\text{Flow}_{\text{ex}} \times C_{\text{ex}})$$

Dem Versuchsablauf entsprechend mussten die Werte für Flow_{in} und Flow_{ex} im Gleichgewichtszustand gleich sein. Somit konnten die beiden Variablen im Folgenden gemeinsam als „Flow“ bezeichnet werden und die Gleichung wurde vereinfacht zu:

$$\text{Input} [\text{ml} \times \text{min}^{-1}] = \text{Flow} \times (C_{\text{in}} - C_{\text{ex}})$$

Im Gleichgewichtszustand wurde nach dem Prinzip „Input gleich Output“ vorgegangen. Somit entsprach die Menge an Desfluran, welche an der Respiratorseite den Reflektor verließ (Output), derjenigen Menge an Desfluran, die netto in die Testlunge appliziert wurde (Input).

$$\text{Output} = \text{Input} = \text{Flow} \times (C_{\text{in}} - C_{\text{ex}})$$

Die Menge an Desfluran, welche den Reflektor an der Respiratorseite verließ, musste ebenfalls identisch sein mit der Menge Desfluran, welche von dem Reflektor reflektiert wurde ($\text{Desfluran}_{\text{reflektiert}}$) subtrahiert von der Menge Desfluran, welche vom „Patienten“ beziehungsweise der Testlunge ausgeatmet wurde ($\text{Desfluran}_{\text{ausgeatmet}}$).

$$\text{Output} = \text{Desfluran}_{\text{ausgeatmet}} - \text{Desfluran}_{\text{reflektiert}}$$

$$\text{Desfluran}_{\text{reflektiert}} = \text{Desfluran}_{\text{ausgeatmet}} - \text{Output}$$

Die vom „Patienten“ ausgeatmete Menge Desfluran wurde berechnet durch Multiplikation der Desflurankonzentration in der Testlunge (C_{Pat}) mit dem am Intensivrespirator eingestellten Atemminutenvolumen, beziehungsweise dem jeweiligen Produkt aus der Atemfrequenz (f) und dem Tidalvolumen (V_T)

$$Desfluran_{ausgeatmet} = C_{Pat} \times f \times V_T$$

Die Effizienz der Desfluranreflektion in Prozent wurde definiert als das Verhältnis zwischen der Menge an Desfluran, welche vom Reflektor reflektiert wurde und der Menge an Desfluran, welche vom „Patienten“ ausgeatmet wurde.

$$Effizienz [\%] = 100 \times \frac{Desfluran_{reflektiert}}{Desfluran_{ausgeatmet}}$$

$$Effizienz [\%] = 100 \times \frac{Desfluran_{ausgeatmet} - Output}{Desfluran_{ausgeatmet}}$$

$$Effizienz [\%] = 100 \times \left(1 - \frac{Output}{Desfluran_{ausgeatmet}} \right)$$

$$Effizienz [\%] = 100 \times \left(1 - \frac{Flow \times (C_{in} - C_{ex})}{C_{Pat} \times f \times V_T} \right)$$

Formel 2: Berechnung der Effizienz der Desfluranreflektion (%) für Versuch 1

4.2.2 Versuch 2

Versuchsaufbau:

Der Aufbau von Versuch 2 gestaltete sich zum größten Teil analog zu Versuch 1. Jedoch wurden zu Versuchsbeginn sowohl der zuführende O₂-Applikationsschlauch (Abb.9;*1), als auch der absaugende O₂-Applikationsschlauch (Abb.9;*2) gasdicht verschlossen. Zusätzlich wurden das Anästhesiesystem, der Vaporisator und die kontinuierliche Absaugung deaktiviert.

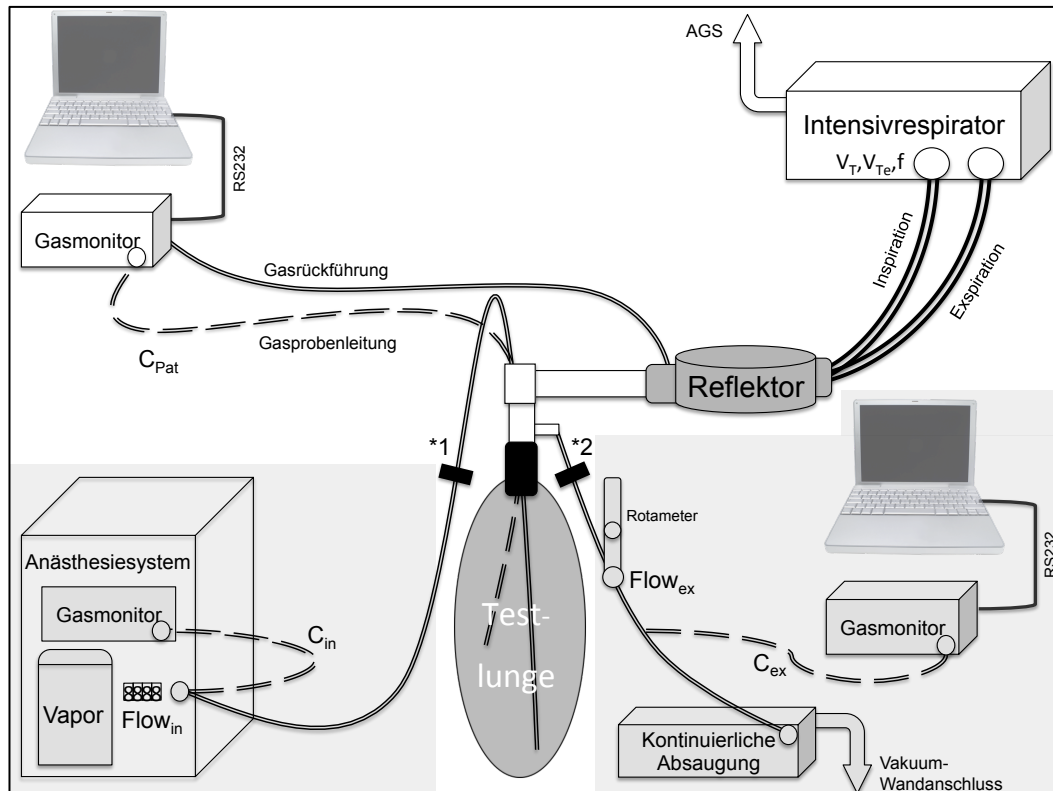


Abbildung 9: Versuchsaufbau Versuch 2; Reflektor = AnaConDa oder MIRUS-Exchanger; gasdichter Verschluss der beiden O₂-Applikationsschläuche *1 und *2; die deaktivierten Geräte wurden hellgrau hinterlegt

Versuchsablauf:

Unmittelbar nach dem Abschluss einer Messung aus Versuch 1, wurde im Gleichgewichtszustand der Versuch 2 begonnen. Hierfür wurde eine neue Aufzeichnung der Werte für C_{Pat} in der Testlunge mit dem Programm Visia gestartet. Im Anschluss wurden sowohl der zuführende O₂-Applikationsschlauch (Abb.9;*1), als auch der absaugende O₂-Applikationsschlauch (Abb.9;*2) zeitgleich diskonnektiert und gasdicht verschlossen. Das Anästhesiesystem, der Vaporisator und die kontinuierliche Absaugung wurden deaktiviert. Es erfolgte eine kontinuierliche

Aufzeichnung von C_{Pat} in der Testlung, bis zu einer Reduzierung von C_{Pat} auf weniger als 10% des Ausgangswertes.

Die Aufzeichnungen wurden zur weiteren Bearbeitung in eine Excel-Tabelle importiert (Abb.10a). Die kontinuierlichen Messwerte für C_{Pat} wurden in ganzzahlige Abschnitte (... , 6-5 Vol%, 5-4 Vol%, 4-3 Vol%, 3-2 Vol%, 2-1 Vol%) unterteilt und gegen die Zeit grafisch in einem Koordinatensystem dargestellt (Abb.10b). Anschließend konnte mit Hilfe von Excel eine exponentielle Trendlinie angenähert werden, wobei ein ganzzahliger Ursprung (... , 6, 5, 4, 3, 2 Vol%) gewählt wurde. Zusätzlich wurde die jeweilige Funktionsgleichung mit Excel berechnet (Abb.10c). Mit dieser Funktionsgleichung war die Berechnung der Effizienz der Desfluranreflektion des Reflektors möglich.

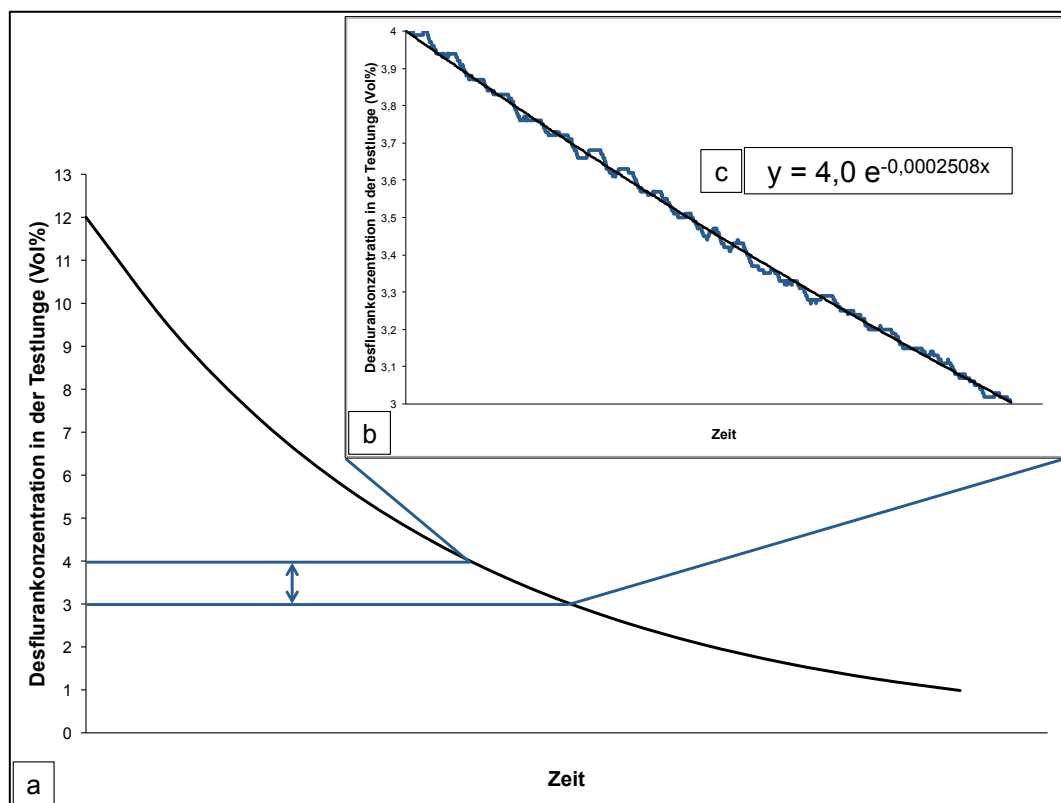


Abbildung 10: Bearbeitung der aufgezeichneten Messwerte für C_{Pat} aus Versuch 2; (a) Abfall der Desflurankonzentration in der Testlung (Vol%) in Abhängigkeit von der Zeit aus Versuch 2; (b) Unterteilung der Messwerte in ganzzahlige Abschnitte; (c) Annäherung einer exponentiellen Trendlinie und Berechnung der Funktionsgleichung

Im Versuchsaufbau wurde davon ausgegangen, dass der Abfall der Desflurankonzentration in der Testlunge einen annähernd exponentiellen Verlauf zeigte und mit der folgenden Formel beschrieben werden konnte.

$$c(t) = c_0 \times e^{-k_R \times t}$$

Hierbei beschrieb $c(t)$ die Desflurankonzentration in der Testlunge zum Zeitpunkt t , c_0 die Desflurankonzentration zum Zeitpunkt 0, t die Zeit in Minuten und $-k_R$ die Konstante, die den Abfall der Desflurankonzentration beschrieb. Um die Effizienz mit der Hilfe des ermittelten Wertes für k_R berechnen zu können, wurde folgende Überlegung aufgestellt. Hierbei wurde zunächst von einem theoretischen Versuchsaufbau ausgegangen, bei dem kein „Reflektormaterial“ im Versuchsaufbau existierte und in Folge dessen auch keine Reflektion von volatilen Anästhetikum stattfinden konnte. Wurde die Testlunge mit einem Volumen von 3 Litern nun mit einem entsprechenden Minutenvolumen (\dot{V}_{OR}) ventiliert, wurde das volatile Anästhetikum aus dem Volumen der Testlunge kontinuierlich mit jedem Atemhub ausgewaschen. Das Totraumvolumen von 148ml (100ml für den Reflektor plus 48ml für die Tubusverlängerung mit Bronchoskopieport und Adapter) wurde zum Volumen der Testlunge addiert, sodass sich ein Gesamtvolumen (V) von 3148ml ergab. Das Minutenvolumen (\dot{V}_{OR}) konnte nun mit dem Gesamtvolumen (V) ins Verhältnis gesetzt werden und man erhielt k_{OR} (Konstante für den Abfall der Desflurankonzentration ohne Reflektormaterial).

$$k_{OR} = \frac{\dot{V}_{OR}}{V}$$

Wurde diese Überlegung nun auf einen Versuchsaufbau mit Reflektormaterial übertragen, musste die Variabel \dot{V}_{OR} durch \dot{V}_R ersetzt werden und beschrieb somit das „scheinbare“ Minutenvolumen mit dem das volatile Anästhetikum aus dem Gesamtvolumen (V) ausgewaschen wurde. Auch \dot{V}_R konnte mit dem Gesamtvolumen (V) ins Verhältnis gesetzt werden und man erhielt k_R (Konstante für den Abfall der Desflurankonzentration mit Reflektormaterial).

$$k_R = \frac{\dot{V}_R}{V}$$

Wurden die Gleichungen für k_{OR} und k_R nach V aufgelöst und gleichgesetzt, erhielt man:

$$\frac{k_R}{k_{OR}} = \frac{V_R}{V_{OR}}$$

Das Verhältnis von V_R und V_{OR} beschrieb das Verhältnis zwischen dem „scheinbaren“ Minutenvolumen bei vorhandenem Reflektor und dem „wahren“ Minutenvolumen bei fehlendem Reflektor mit dem das volatile Anästhetikum aus dem Gesamtvolumen ausgewaschen wurde.

Wären demnach „scheinbares“ und „wahres“ Minutenvolumen identisch, würde vom Reflektormaterial kein volatiles Anästhetikum reflektiert werden und der Quotient aus beiden würde 1 betragen. Somit könnte in diesem Fall für die Desfluranreflektion des Reflektors eine Effizienz von 0 % angegeben werden.

Wäre der Quotient jedoch gleich 0 würde dies bedeuten, dass das volatile Anästhetikum am Reflektormaterial vollständig reflektiert wurde und nicht ausgewaschen werden konnte. Damit besäße die Desfluranreflektion in diesem Fall eine Effizienz von 100 %.

Da das Verhältnis von V_R und V_{OR} dem Verhältnis von k_R und k_{OR} entsprach, konnte mit Hilfe von k_R und dem jeweils errechneten theoretischen Wert für k_{OR} (Tab.9) die jeweilige Effizienz der Desfluranreflektion in Prozent angegeben werden (Formel 3).

Tabelle 9: Berechneten Werte für k_{OR}

Tidalvolumen (ml)	Atemfrequenz (min ⁻¹)	k_{OR}
300	10	0,95
500	10	1,59
500	20	3,18
1000	10	3,18

$$Effizienz [\%] = 100 \times \left(1 - \frac{k_R}{k_{OR}} \right) = 100 \times \left(1 - k_R \frac{V}{V_{OR}} \right)$$

Formel 3: Berechnung der Effizienz der Desfluranreflektion (%) in Versuch 2

4.3 Software und Statistik

4.3.1 Computersoftware

Die mit dem Gasmonitor gemessenen Werte wurden mit dem Programm Visia® (Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) aufgezeichnet.

Die Verarbeitung der gemessenen Werte, die Berechnung der Effizienz der Desfluranreflektion und die Erstellung der Grafiken erfolgte mit Hilfe des Programms Microsoft® Excel für Mac 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Die schriftliche Abfassung der Arbeit erfolgte mit dem Programm Microsoft® Word für Mac 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).

Mit Hilfe der Meta-Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), dem weltweiten Netzwerk der Cochrane Collaboration (<http://www.cochrane.org>) und der Suchmaschine Google Scholar (<http://scholar.google.de>) wurde die Literaturrecherche vorgenommen.

Die Verarbeitung der Literaturzitate erfolgte mit der Software ENDNOTE™ basic (Thomson Reuters, USA).

4.3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS Statistics 19™ (IBM, Ehningen, Germany) durchgeführt. Die lineare Abhängigkeit zwischen der Effizienz der Desfluranreflektion und der Desflurankonzentration in der Testlunge wurde im ersten Versuch mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson getestet. Nach Z-Transformation wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen verglichen. Im zweiten Versuch wurden die berechneten Werte der Effizienz der Desfluranreflektion als Mittelwert und Standardabweichung ausgedrückt. Unterschiede wurden mit dem Studentschen t-Test oder bei inhomogener Streuung mit dem Welch-Test ermittelt. Eine statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ akzeptiert. Mit Hilfe der univariaten GEE-Analyse (generalized estimating equation) wurde im zweiten Versuch die Abhängigkeit der Effizienz der Desfluranreflektion von den Faktoren Reflektor, Tidalvolumen, Atemfrequenz und Desflurankonzentration in der Testlunge überprüft. Mit Hilfe der Bland-Altman Analyse (Bland und Altman, 1986) wurden die beiden Messmethoden bezüglich der erhobenen Werte der Effizienz der Desfluranreflektion miteinander verglichen. Es wurde die systematische Abweichung beider Messmethoden (bias), sowie die doppelte Standardabweichung berechnet (2SD).

5 Ergebnisse

5.1 Versuch 1

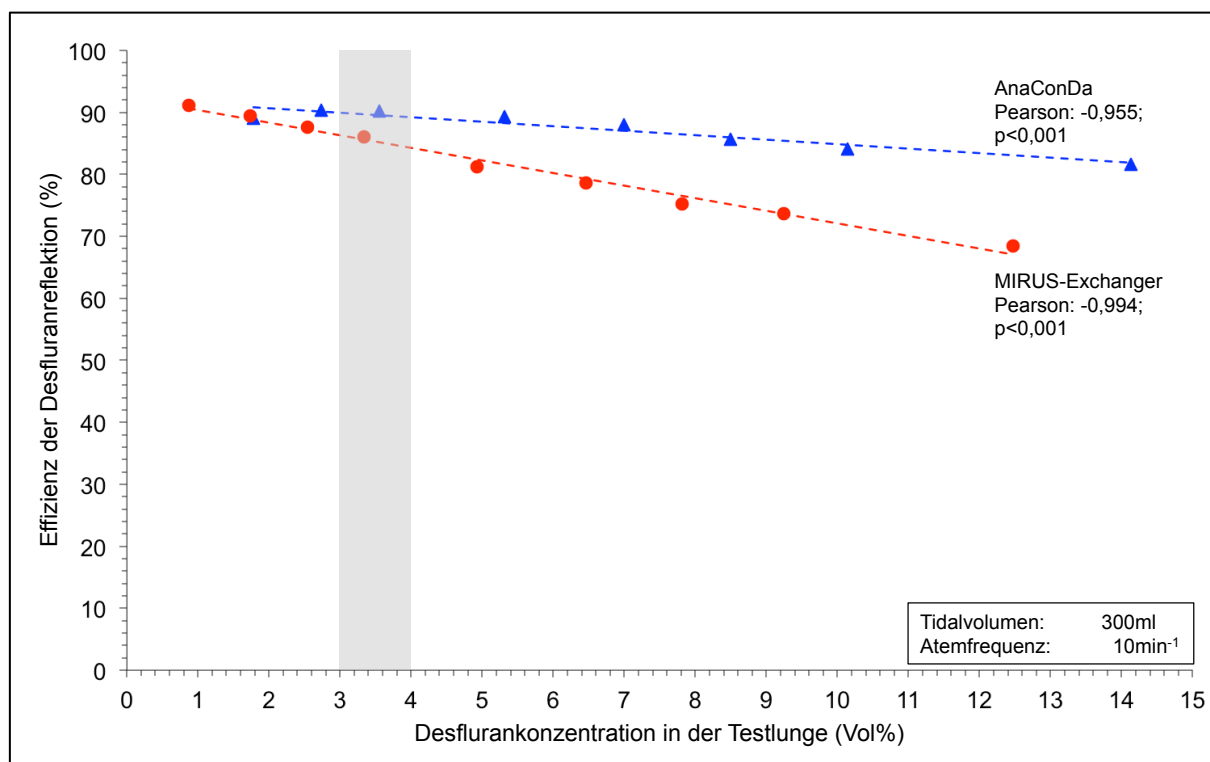


Abbildung 11: Gleichgewichtszustand bei einem Tidalvolumen von 300 ml und einer Atemfrequenz von 10 min⁻¹. Aufgetragen wurde die Effizienz der Desfluranreflektion (%) gegen die Desflurankonzentration in der Testlung (Vol%). Für den MIRUS-Exchanger wurden die jeweiligen Werte als rote Punkte dargestellt, bei der AnaConDa wurden blaue Dreiecke zur Darstellung gewählt. Die Regressionsgeraden wurden als gestrichelte Geraden dargestellt, jeweils mit dem berechneten Korrelationskoeffizienten nach Pearson und dem p-Wert. Eine Desflurankonzentration in der Testlung von 3-4 Vol% wurde hellgrau markiert.

Bei einem Tidalvolumen von 300 ml und einer Atemfrequenz von 10 min⁻¹ (Abb.11) betrug die Effizienz der Desfluranreflektion bei der AnaConDa 89,1%, sofern im Gleichgewichtszustand eine Desflurankonzentration von 1,78 Vol% in der Testlung vorlag. Bei einem Anstieg der Desflurankonzentration in der Testlung bis auf 14,14 Vol% sank die Effizienz bis auf einen Wert von 81,7%. Beim MIRUS-Exchanger zeigte sich dagegen bei einer Desflurankonzentration von 0,87 Vol% in der Testlung eine Effizienz von 91,1%. Die Effizienz fiel auf bis zu 68,4% bei einer Desflurankonzentration in der Testlung von 12,47 Vol%.

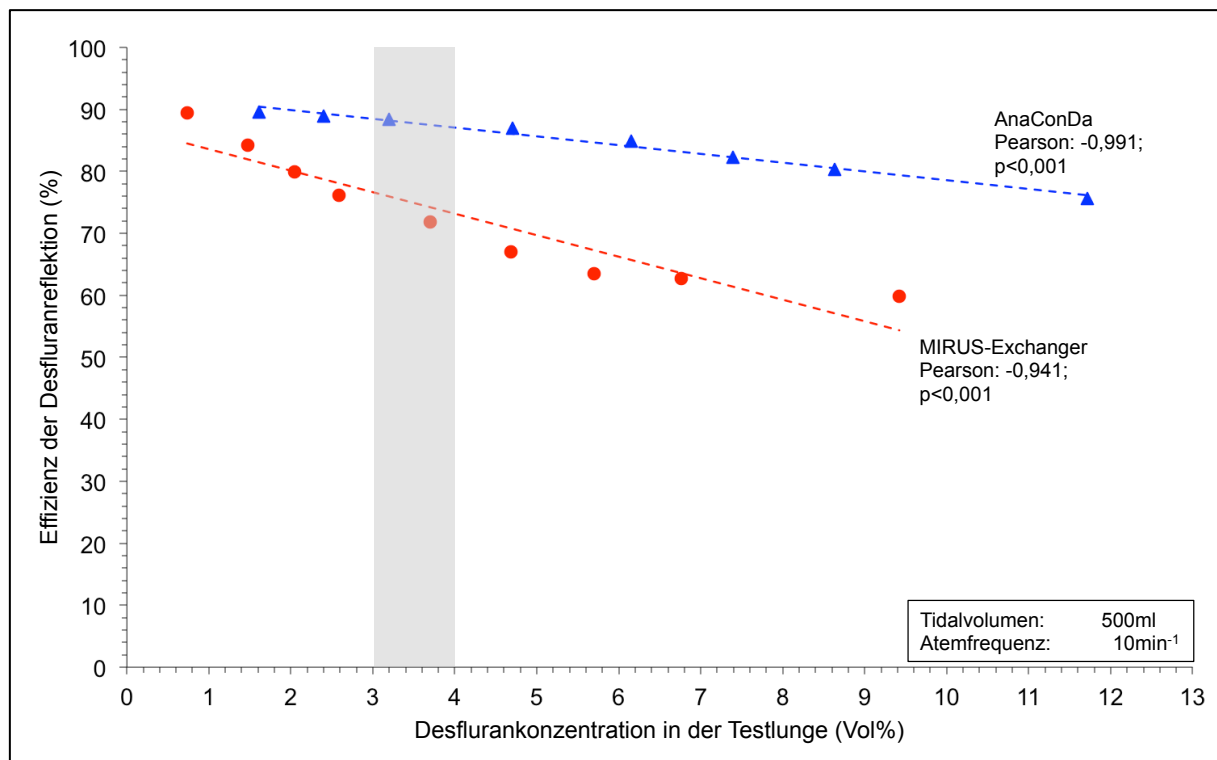


Abbildung 12: Gleichgewichtszustand bei einem Tidalvolumen von 500 ml und einer Atemfrequenz von 10 min⁻¹. Aufgetragen wurde die Effizienz der Desfluranreflektion (%) gegen die Desflurankonzentration in der Testlunge (Vol%). Für den MIRUS-Exchanger wurden die jeweiligen Werte als rote Punkte dargestellt, bei der AnaConDa wurden blaue Dreiecke zur Darstellung gewählt. Die Regressionsgeraden wurden als gestrichelte Geraden dargestellt, jeweils mit dem berechneten Korrelationskoeffizienten nach Pearson und dem p-Wert. Eine Desflurankonzentration in der Testlunge von 3-4 Vol% wurde hellgrau markiert.

Wurde das Tidalvolumen auf 500 ml erhöht und die Atemfrequenz konstant bei 10 min⁻¹ gehalten (Abb.12), konnte bei der AnaConDa eine Effizienz der Desfluranreflektion von 89,5% bei einer gleichzeitigen Desflurankonzentration von 1,61 Vol% in der Testlunge errechnet werden. Bei einer Erhöhung der Desflurankonzentration in der Testlunge auf 11,72 Vol% fiel die Effizienz auf bis zu 75,6%. Für den MIRUS-Exchanger ergab sich für die entsprechenden Respiratoreinstellungen und einer Desflurankonzentration von 0,74 Vol% in der Testlunge eine Effizienz von 89,5%. Wurde die Desflurankonzentration in der Testlunge bis auf 9,42 Vol% erhöht, war ein Abfall der Effizienz auf bis zu 59,9% zu beobachten.

Im Bereich einer Desflurankonzentration zwischen 3 und 4 Vol% in der Testlunge zeigte die AnaConDa eine Effizienz von 88,4% und der MIRUS-Exchanger eine Effizienz von 71,9%.

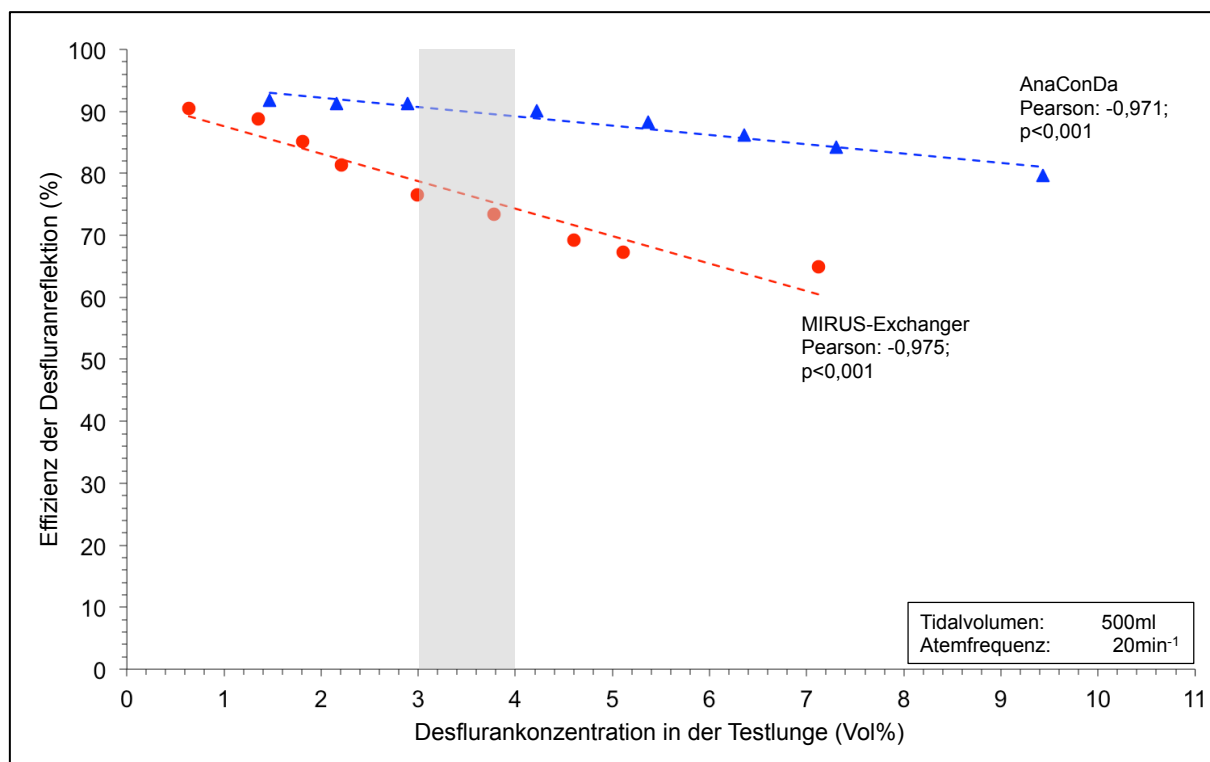


Abbildung 13: Gleichgewichtszustand bei einem Tidalvolumen von 500 ml und einer Atemfrequenz von 20 min⁻¹. Aufgetragen wurde die Effizienz der Desfluranreflektion (%) gegen die Desflurankonzentration in der Testlung (Vol%). Für den MIRUS-Exchanger wurden die jeweiligen Werte als rote Punkte dargestellt, bei der AnaConDa wurden blaue Dreiecke zur Darstellung gewählt. Die Regressionsgeraden wurden als gestrichelte Geraden dargestellt, jeweils mit dem berechneten Korrelationskoeffizienten nach Pearson und dem p-Wert. Eine Desflurankonzentration in der Testlung von 3-4 Vol% wurde hellgrau markiert.

Wurde die Atemfrequenz auf 20 min⁻¹ erhöht und das Tidalvolumen konstant bei 500 ml belassen (Abb.13), betrug die Effizienz der Desfluranreflektion der AnaConDa bei einer Desflurankonzentration von 1,47 Vol% in der Testlung 91,7% und fiel auf 79,7% bei einer Desflurankonzentration von 9,43 Vol% in der Testlung. Der MIRUS-Exchanger zeigte dagegen mit den gleichen Respiratoreinstellungen eine Effizienz von 90,5% bei einer Desflurankonzentration von 0,64 Vol% in der Testlung. Die Effizienz fiel bis auf 64,9% ab, wenn die Desflurankonzentration in der Testlung auf 7,13 Vol% erhöht wurde.

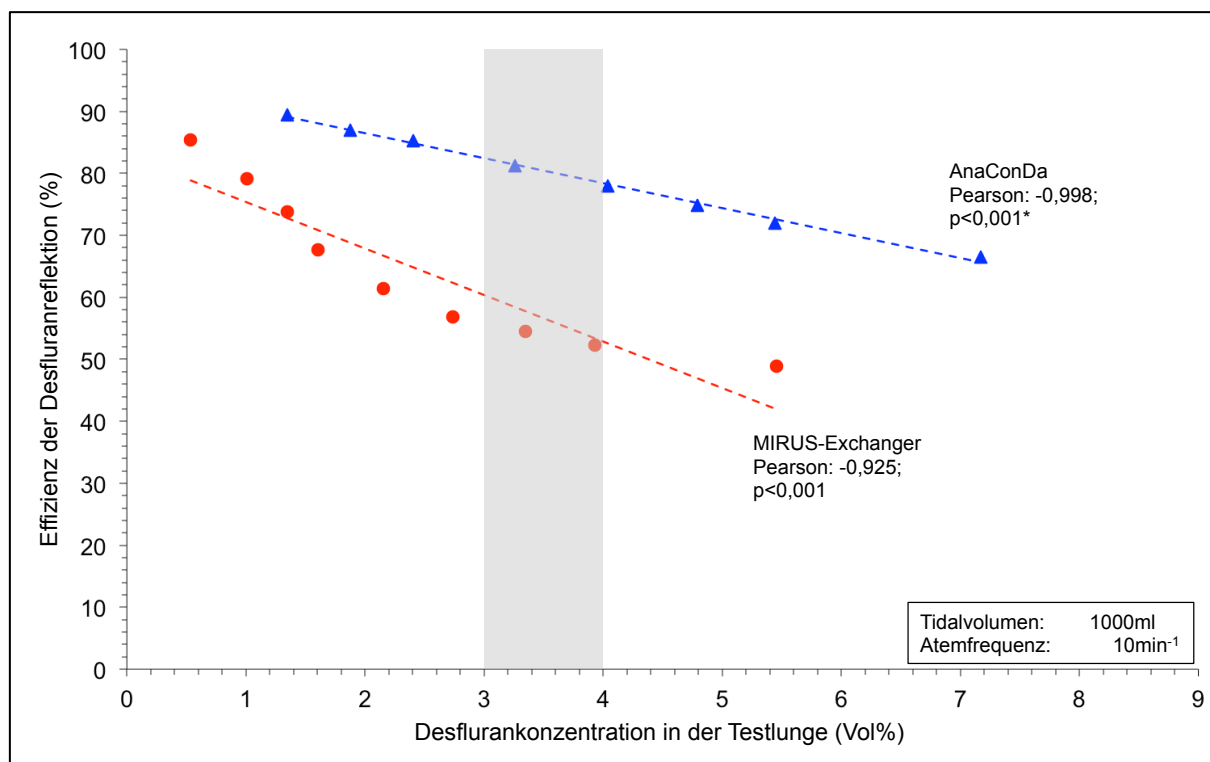


Abbildung 14: Gleichgewichtszustand bei einem Tidalvolumen von 1000 ml und einer Atemfrequenz von 10 min⁻¹. Aufgetragen wurde die Effizienz der Desfluranreflektion (%) gegen die Desflurankonzentration in der Testlunge (Vol%). Für den MIRUS-Exchanger wurden die jeweiligen Werte als rote Punkte dargestellt, bei der AnaConDa wurden blaue Dreiecke zur Darstellung gewählt. Die Regressionsgeraden wurden als gestrichelte Geraden dargestellt, jeweils mit dem berechneten Korrelationskoeffizienten nach Pearson und dem p-Wert, *p<0,05 gegenüber dem MIRUS-Exchanger nach Z-Transformation. Eine Desflurankonzentration in der Testlunge von 3-4 Vol% wurde hellgrau markiert.

Bei einem Tidalvolumen von 1000 ml und einer Atemfrequenz von 10 min⁻¹ (Abb.14) fand sich für die AnaConDa bei einer Desflurankonzentration von 1,35 Vol% in der Testlunge eine Effizienz der Desfluranreflektion von 89,4%. Diese fiel auf einen Wert von 66,5% bei einer Desflurankonzentration von 7,18 Vol% in der Testlunge. Beim MIRUS-Exchanger zeigte sich dagegen bei einer Desflurankonzentration von 0,54 Vol% eine Effizienz von 85,4%. Dieser Wert sank auf bis zu 48,9% bei einer Desflurankonzentration von 5,46 Vol% in der Testlunge.

Die Effizienz der Desfluranreflektion der AnaConDa nahm sowohl mit steigender Desflurankonzentrationen in der Testlunge (Pearson: -0,955 - -0,998; p<0,001), als auch mit steigendem Tidalvolumen ab (Abb.11-14). Ebenso verhielt sich die Effizienz der Desfluranreflektion des MIRUS-Exchangers (Pearson: -0,925 - -0,991; p<0,001) (Abb.11-14). AnaConDa zeigte für nahezu jede gewählte Einstellung am Intensivrespirator eine höhere Effizienz als der MIRUS-Exchanger.

Für ein Tidalvolumen von 1000 ml konnte beim Vergleich des Pearson'sche Korrelationskoeffizienten nach Z-Transformation zwischen AnaConDa und MIRUS-Exchanger ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Pearson: -0,998 versus -0,925; $p < 0,05$).

5.2 Versuch 2

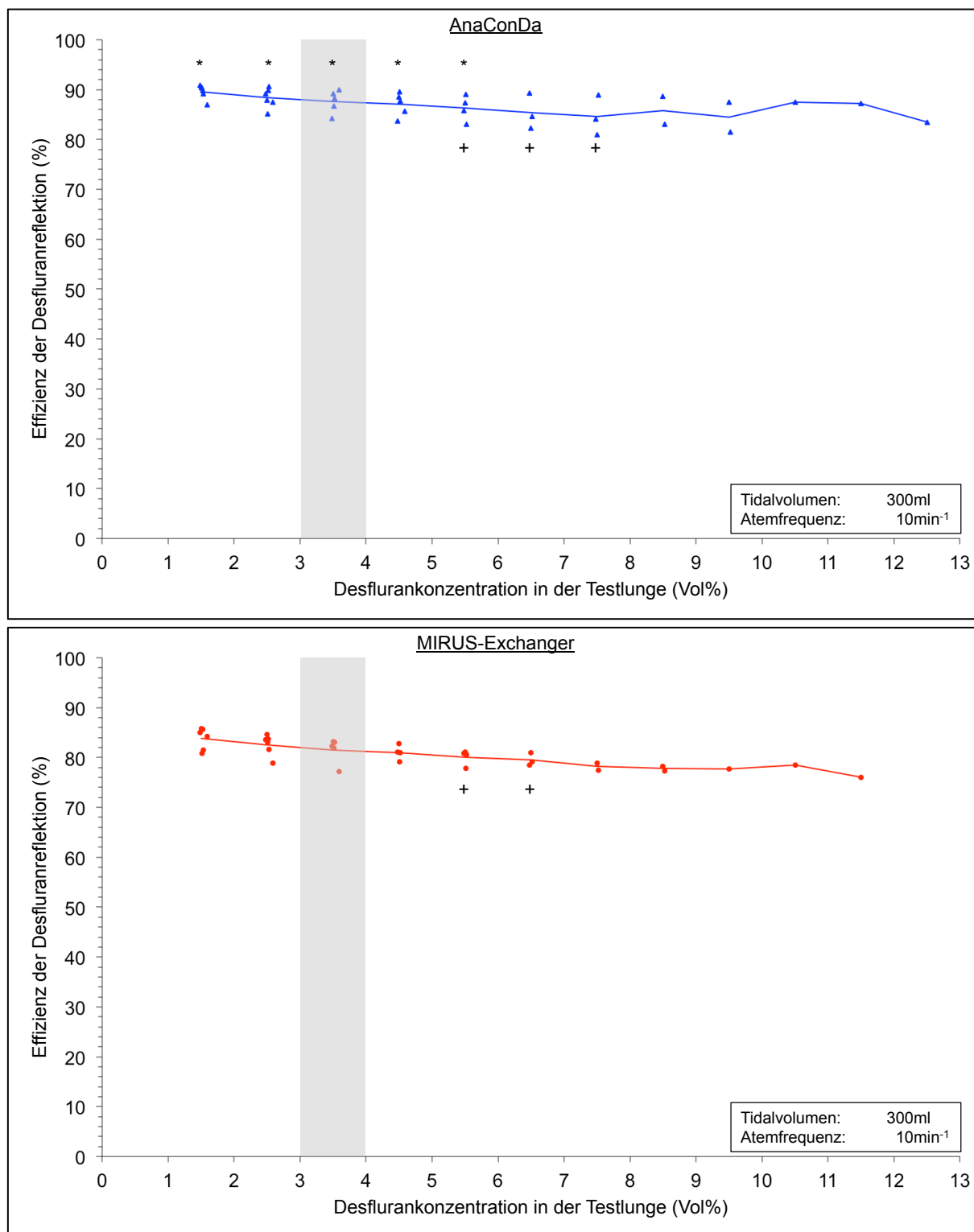


Abbildung 15 (oben), Abbildung 16 (unten): Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 300 ml und einer Atemfrequenz von 10 min⁻¹. Aufgetragen wurde die Effizienz der Desfluranreflektion (%) gegen die Desflurankonzentration in der Testlunge (Vol%). In der Abbildung 15 wurden für die AnaConDa die jeweiligen Werte als blaue Dreiecke dargestellt. In der Abbildung 16 wurden für den MIRUS-Exchanger die jeweiligen Werte als rote Punkte dargestellt. Für jeden Bereich der Desflurankonzentration wurden die berechneten Werte gemittelt und die jeweiligen Mittelwerte mit Geraden verbunden. * p<0,05 gegenüber MIRUS-Exchanger, + p<0,05 gegenüber einer Desflurankonzentration in der Testlunge von 1-2 Vol%. Eine Desflurankonzentration in der Testlunge von 3-4 Vol% wurde hellgrau markiert.

Die AnaConDa zeigte bei einem Tidalvolumen von 300 ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} (Abb.15) eine Effizienz der Desfluranreflektion von $89,6 \pm 1,3\%$ bei einer Desflurankonzentration von 1-2 Vol% in der Testlunge. Demgegenüber zeigte sich bei einer Desflurankonzentration von 5-6 Vol% in der Testlunge ein Abfall der Effizienz auf $86,3 \pm 2,2\%$ ($p=0,03$). Bei hohen Desflurankonzentrationen in der Testlunge von 12-13 Vol% betrug die Effizienz 83,5%.

Für den MIRUS-Exchanger (Abb.16) betrug die Effizienz der Desfluranreflektion unter diesen Bedingungen $83,8 \pm 1,9\%$, sofern der Bereich einer Desflurankonzentration von 1-2 Vol% in der Testlunge betrachtet wurde. Eine Erhöhung der Desflurankonzentration in der Testlunge auf einen Bereich von 5-6 Vol% hatte ein Absinken der Effizienz auf einen Wert von $80,1 \pm 1,3\%$ zur Folge ($p=0,02$). Bei hohen Desflurankonzentrationen in der Testlunge von 11-12 Vol% betrug die Effizienz 76,1%.

Für den Bereich einer Desflurankonzentration von 3-4 Vol% zeigte die AnaConDa eine Effizienz von $87,7 \pm 2,0\%$ und der MIRUS-Exchanger eine Effizienz von $81,5 \pm 2,2\%$ ($p<0,004$).

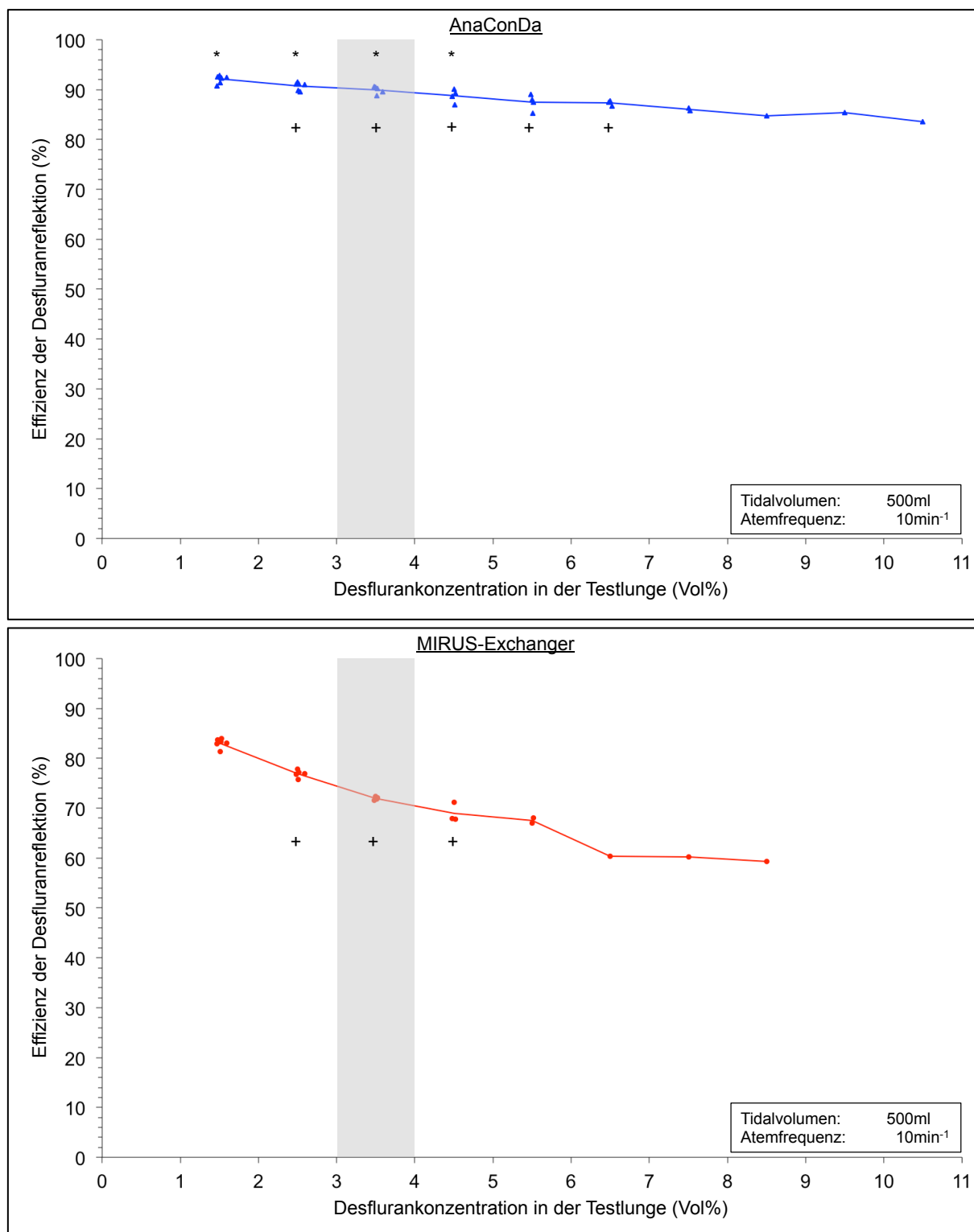


Abbildung 17 (oben), Abbildung 18 (unten): Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 500ml und einer Atemfrequenz von 10 min⁻¹. Aufgetragen wurde die Effizienz der Desfluranreflektion (%) gegen die Desflurankonzentration in der Testlunge (Vol%). In der Abbildung 17 wurden für die AnaConDa die jeweiligen Werte als blaue Dreiecke dargestellt. In der Abbildung 18 wurden für den MIRUS-Exchanger die jeweiligen Werte als rote Punkte dargestellt. Für jeden Bereich der Desflurankonzentration wurden die berechneten Werte gemittelt und die jeweiligen Mittelwerte mit Geraden verbunden. * p<0,05 gegenüber MIRUS-Exchanger; + p<0,05 gegenüber einer Desflurankonzentration in der Testlunge von 1-2 Vol%. Eine Desflurankonzentration in der Testlunge von 3-4 Vol% wurde hellgrau markiert.

Eine alleinige Erhöhung des Tidalvolumens auf 500ml mit einer konstanten Atemfrequenz von 10 min^{-1} zeigte bei der AnaConDa (Abb.17) eine Effizienz der Desfluranreflektion von $92,1 \pm 0,7\%$ bei einer Desflurankonzentration von 1-2 Vol% in der Testlung. Auch hier hatte eine Erhöhung der Desflurankonzentration auf 4-5 Vol% in der Testlung ein Absinken der Effizienz auf bis zu $88,8 \pm 1,2\%$ zur Folge ($p < 0,001$). Eine weitere Erhöhung der Desflurankonzentration in der Testlung auf 10-11 Vol% zeigte eine Effizienz von 83,6%.

Beim MIRUS-Exchanger (Abb.18) wurde mit den gleichen Respiratoreinstellungen für den Bereich einer Desflurankonzentration von 1-2 Vol% in der Testlung eine Effizienz von $83,1 \pm 0,8\%$ gefunden. Demgegenüber stand eine Effizienz von $69,0 \pm 1,6\%$ für den Bereich einer Desflurankonzentration von 4-5 Vol% in der Testlung ($p < 0,001$). Wurde die Desflurankonzentration weiter auf 8-9 Vol% erhöht, konnte eine Effizienz von 59,3% berechnet werden.

Für den Bereich einer Desflurankonzentration von 3-4 Vol% zeigte die AnaConDa eine Effizienz von $89,9 \pm 0,7\%$ und der MIRUS-Exchanger eine Effizienz von $72,0 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$).

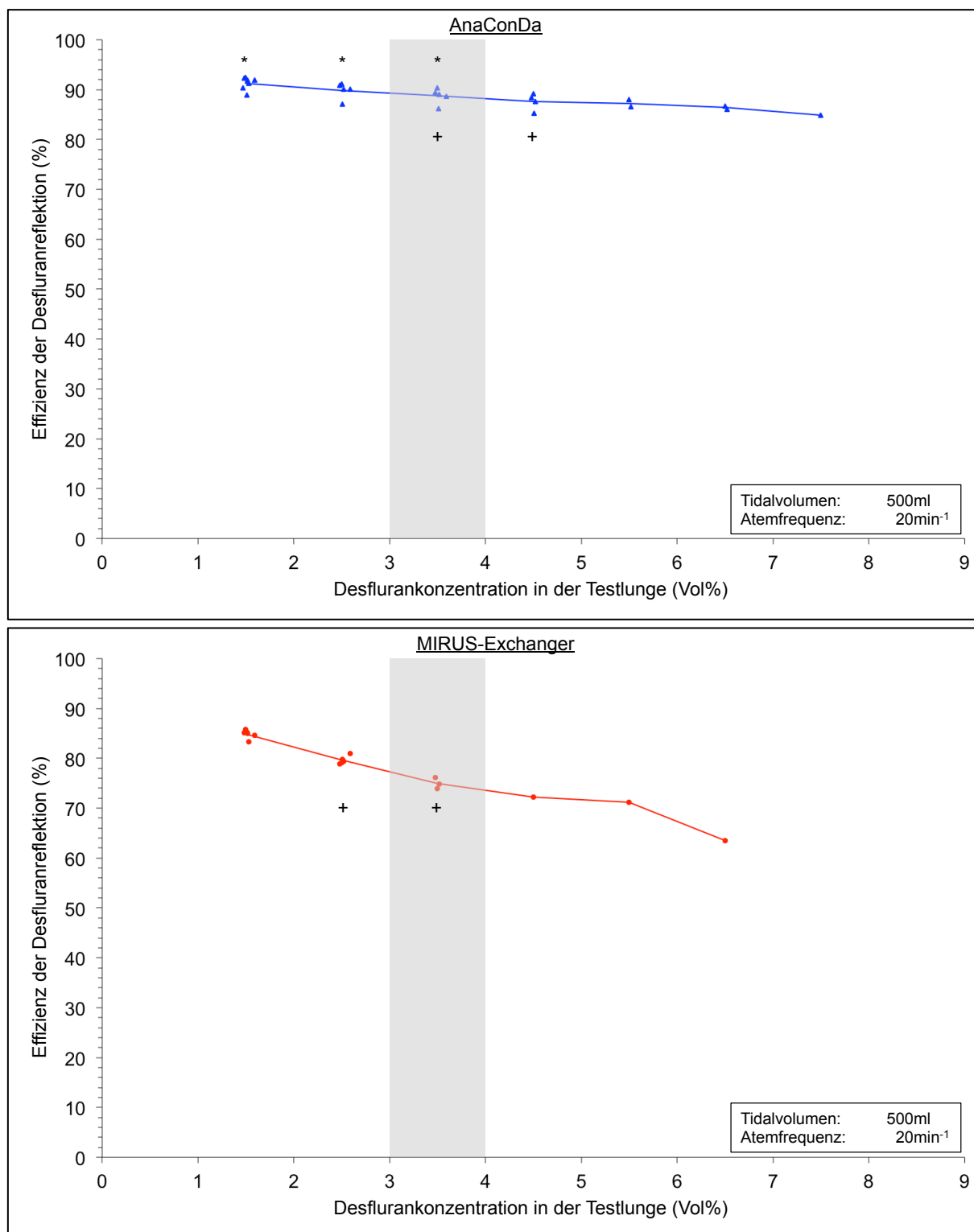


Abbildung 19 (oben), Abbildung 20 (unten): Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 500ml und einer Atemfrequenz von 20 min⁻¹. Aufgetragen wurde die Effizienz der Desfluranreflektion (%) gegen die Desflurankonzentration in der Testlung (Vol%). In der Abbildung 19 wurden für die AnaConDa die jeweiligen Werte als blaue Dreiecke dargestellt. In der Abbildung 20 wurden für den MIRUS-Exchanger die jeweiligen Werte als rote Punkte dargestellt. Für jeden Bereich der Desflurankonzentration wurden die berechneten Werte gemittelt und die jeweiligen Mittelwerte mit Geraden verbunden. * p<0,05 gegenüber MIRUS-Exchanger; + p<0,05 gegenüber einer Desflurankonzentration in der Testlung von 1-2 Vol%. Eine Desflurankonzentration in der Testlung von 3-4 Vol% wurde hellgrau markiert.

Bei einem Tidalvolumen von 500ml, einer Atemfrequenz von 20 min^{-1} (Abb.19) und einer Desflurankonzentration von 1-2 Vol% in der Testlunge betrug bei der AnaConDa die Effizienz der Desfluranreflektion $91,3 \pm 1,2\%$. Demgegenüber stand ein Abfall der Effizienz auf $88,7 \pm 1,4\%$ bei einer Desflurankonzentration von 3-4 Vol% ($p=0,01$). Die Effizienz fiel weiter auf einen Wert von 84,8%, wenn die Desflurankonzentration in der Testlunge auf 7-8 Vol% erhöht wurde.

Bei identischen Respiratoreinstellungen zeigte sich beim MIRUS-Exchanger (Abb.20) für den Bereich einer Desflurankonzentration von 1-2 Vol% in der Testlunge eine Effizienz von $84,8 \pm 0,8\%$. Der Bereich einer Desflurankonzentration von 3-4 Vol% zeigte eine Effizienz von $75,0 \pm 0,9\%$ ($p<0,001$). Eine Erhöhung der Desflurankonzentration auf 6-7 Vol% ging mit einem Abfall der Effizienz auf 63,5% einher.

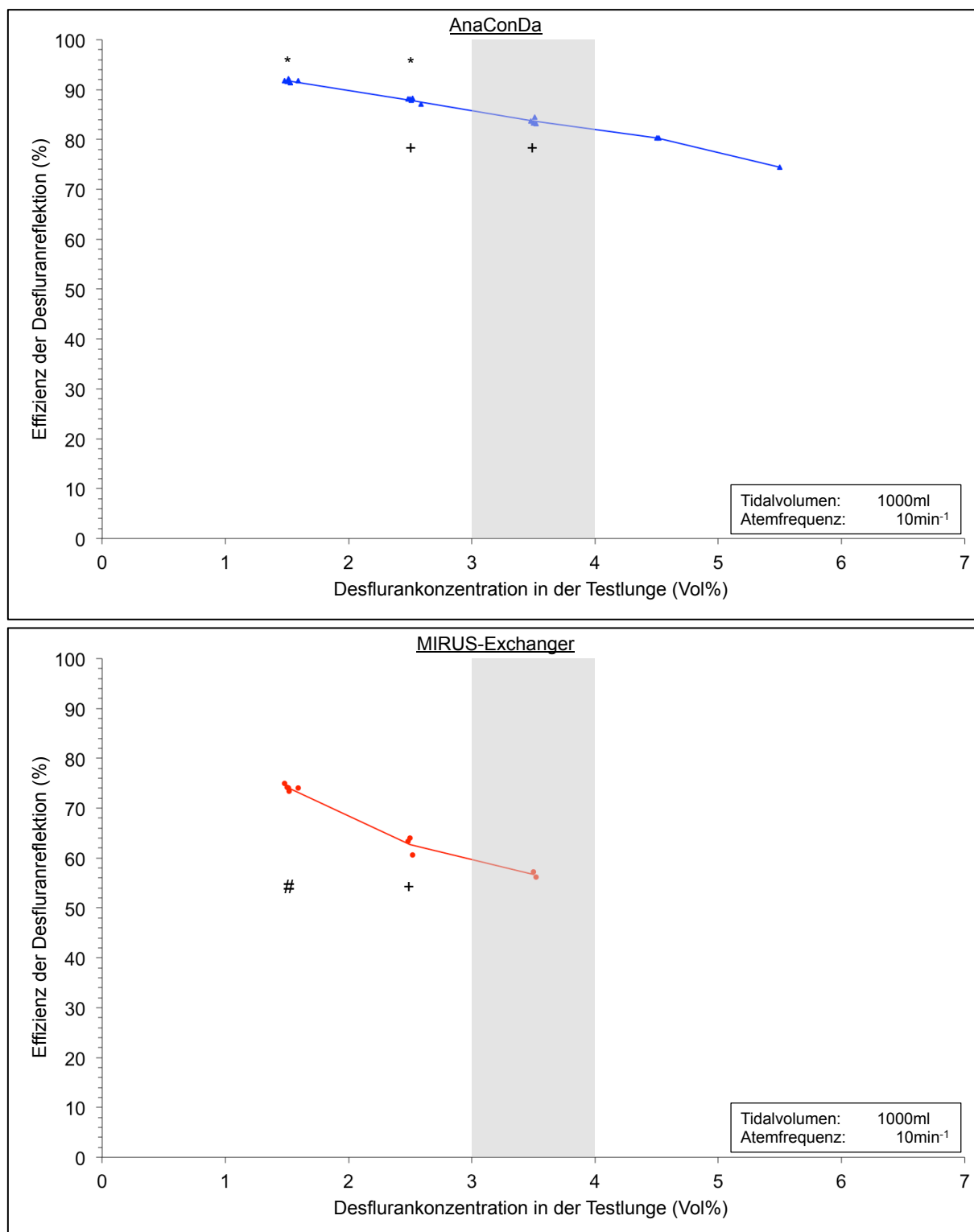


Abbildung 21 (oben), Abbildung 22 (unten): Versuch 2 bei einem Tidalvolumen von 1000ml und einer Atemfrequenz von 10 min⁻¹. Aufgetragen wurde die Effizienz der Desfluranreflektion (%) gegen die Desflurankonzentration in der Testlung (Vol%). In der Abbildung 21 wurden für die AnaConDa die jeweiligen Werte als blaue Dreiecke dargestellt. In der Abbildung 22 wurden für den MIRUS-Exchanger die jeweiligen Werte als rote Punkte dargestellt. Für jeden Bereich der Desflurankonzentration wurden die berechneten Werte gemittelt und die jeweiligen Mittelwerte mit Geraden verbunden. * p<0,05 gegenüber MIRUS-Exchanger; + p<0,05 gegenüber einer Desflurankonzentration in der Testlung von 1-2 Vol%, # p<0,001 gegenüber einem Tidalvolumen von 300ml. Eine Desflurankonzentration in der Testlung von 3-4 Vol% wurde hellgrau markiert.

Wurde die Effizienz der Desfluranreflektion der AnaConDa bei einem Anstieg des Tidalvolumens auf 1000ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} betrachtet (Abb.21), so fand sich für den Bereich einer Desflurankonzentration von 1-2 Vol% in der Testlung ein Wert von $91,8 \pm 0,3\%$, wohingegen für den Bereich von 2-3 Vol% eine Effizienz von $87,9 \pm 0,4\%$ zu finden war ($p < 0,001$). Auch hier hatte eine weitere Erhöhung der Desflurankonzentration auf 5-6 Vol% einen Abfall der Effizienz auf einen Wert von 74,4% zur Folge.

Der MIRUS-Exchanger zeigte für einen Bereich der Desflurankonzentration in der Testlung von 1-2 Vol% eine Effizienz von $74,1 \pm 0,5\%$ (Abb.22). Die Effizienz sank auf $62,7 \pm 1,5\%$, sofern ein Bereich der Desflurankonzentration von 2-3 Vol% betrachtet wurde ($p < 0,001$). Wurde der Bereich von 3-4 Vol% betrachtet ließ sich eine Effizienz von $56,7 \pm 0,5\%$ berechnen.

Der Vergleich der Effizienz der Desfluranreflektion zwischen einem Tidalvolumen von 300ml (Abb.16) und 1000ml (Abb.22) bei einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} zeigte beim MIRUS-Exchanger, für den Bereich einer Desflurankonzentration von 1-2 Vol% in der Testlung, mit Werten von 83,8% und 74,1% einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

Insgesamt zeigte sich auch beim zweiten Versuch für beide Reflektoren eine Abnahme der Effizienz der Desfluranreflektion, sowohl bei steigender Desflurankonzentration in der Testlung, als auch bei steigendem Tidalvolumen. AnaConDa zeigte unter Betrachtung der gleichen Bereiche der Desflurankonzentration in der Testlung für jedes Tidalvolumen eine höhere mittlere Effizienz der Desfluranreflektion als der MIRUS-Exchanger.

Mit der univarianten GEE-Analyse zeigten sich für die Effizienz der Desfluranreflektion als abhängige Variable sowohl die beiden Reflektoren (AnaConDa und MIRUS-Exchanger), als auch das Tidalvolumen und die Desflurankonzentration in der Testlung als signifikante Einflussgrößen ($p < 0,001$).

5.3 Vergleich beider Messmethoden

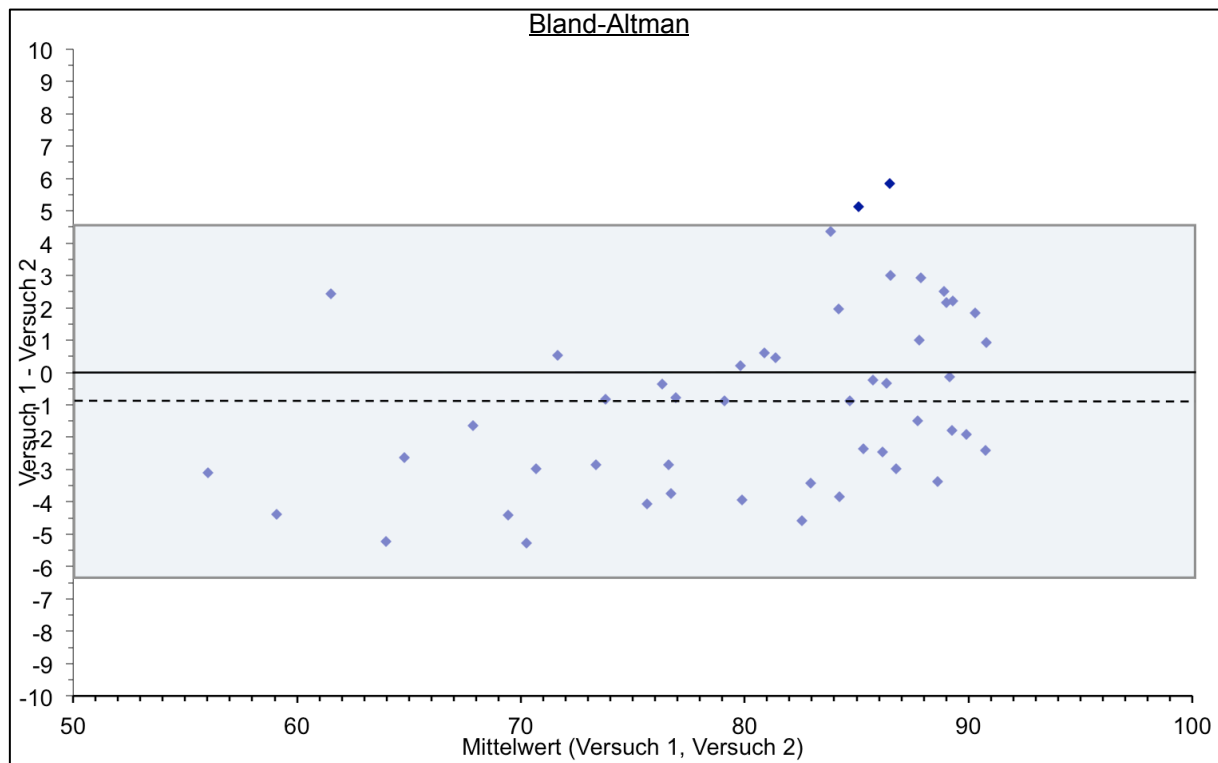


Abbildung 23: Bland-Altman Diagramm; Vergleich der beiden Messmethoden aus Versuch 1 und Versuch 2 bezüglich der erhobenen Werte der Effizienz der Desfluranreflektion (%); Aufgetragen wurden die Differenzen der beiden Messmethoden gegen den Mittelwert der beiden Messmethoden; der Mittelwert der Differenz (bias) wurde als gestrichelte Linie dargestellt; der Mittelwert der Differenz $\pm 1,96 \times$ Standardabweichung der Differenz wurde durch die hellblaue Box beschrieben.

Mit Hilfe der Bland-Altman Analyse (Abb.23) konnte eine systematische Abweichung beider Messmethoden (bias) von -0,90% bestimmt werden. Die doppelte Standardabweichung betrug $\pm 5,55\%$. Damit zeigten die im Versuch 1 berechneten Werte der Effizienz der Desfluranreflektion eine hohe Übereinstimmung mit den jeweils berechneten Werten im Versuch 2.

6 Diskussion

6.1 Überblick der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die Reflektion von Desfluran mit einem Filter aus aktivierten Karbonfasern sowohl für die AnaConDa als auch für den MIRUS-Exchanger klar bestätigt. Im Bezug auf die Effizienz der Desfluranreflektion bestanden zwischen den beiden untersuchten Reflektoren deutliche Unterschiede. Für die AnaConDa konnte in beiden Versuchsaufbauten eine Effizienz von bis zu 92% bestimmt werden. Der MIRUS-Exchanger zeigte im ersten Versuchsaufbau eine Effizienz von bis zu 91% und eine Effizienz von bis zu 85% im zweiten Versuchsaufbau. Für den klinisch relevanten Bereich mit einer Desflurankonzentration in der Testlunge von 3-4 Vol%, einem Tidalvolumen von 500ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} konnte im ersten Versuchsaufbau für die AnaConDa eine Effizienz von 88,4% und für den MIRUS-Exchanger eine Effizienz von 71,9% gezeigt werden. Im zweiten Versuchsaufbau konnte in diesem klinisch relevanten Bereich für die AnaConDa eine Effizienz von $89,9 \pm 0,7\%$ und für den MIRUS-Exchanger eine Effizienz von $72,0 \pm 0,3\%$ bestimmt werden. Damit ist die Desfluranreflektion für die klinische Anwendung nutzbar. Für die Effizienz des jeweiligen Reflektors konnte zusätzlich das Tidalvolumen und die Patientenkonzentration als abhängige Variable gezeigt werden. Eine Abhängigkeit der Effizienz von der Atemfrequenz konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Im ersten Versuchsaufbau wurde die Effizienz der Desfluranreflektion für den jeweiligen Reflektor im Gleichgewichtszustand ermittelt. Unter identischen Versuchsbedingungen ließen sich mit der AnaConDa im Vergleich zum MIRUS-Exchanger jeweils höhere Desflurankonzentrationen in der Testlunge erzielen. Demzufolge konnte für die AnaConDa auch eine höhere Effizienz der Desfluranreflektion berechnet werden. Die Effizienz zeigte bei beiden Reflektoren eine signifikante Korrelation zur jeweiligen Desflurankonzentration in der Testlunge und nahm mit steigenden Desflurankonzentrationen in der Testlunge ab (Abb.11-14). Insbesondere im Bereich einer Desflurankonzentration von 3-4 Vol%, die für eine Sedierung eines Patienten auf der Intensivstation ausreicht (Meiser et al., 2003), wurde für die AnaConDa eine hohe Effizienz von bis zu 90% bestätigt. Beim MIRUS-Exchanger konnte hier eine Effizienz von bis zu 86% berechnet werden. Als weiterer

Einflussfaktor für die Effizienz des jeweiligen Reflektors wurde im ersten Versuchsaufbau das gewählte Tidalvolumen bestimmt. Mit zunehmendem Tidalvolumen nahm die Effizienz des Reflektors ab (Abb.11-14). Unter Beachtung der empfohlenen lungenprotektiven Beatmung mit 6ml pro kgKG (ARDS-Network, 2000) wäre bei einem Patienten mit einem idealen Körpergewicht von 80kg ein Tidalvolumen von 480ml zu wählen. Die AnaConDa zeigte in Bezug auf ein klinisch relevantes Tidalvolumen von 500ml und einer Desflurankonzentration von 3-4 Vol% eine hohe Effizienz von etwa 90%. Der MIRUS-Exchanger lag hier mit einer Effizienz von weniger als 77% in einem gerade noch akzeptablen Bereich (Abb.12,13). Ein Einfluss der Atemfrequenz auf die Effizienz des jeweiligen Reflektors konnte im ersten Versuchsaufbau nicht bestätigt werden.

Im zweiten Versuchsaufbau wurde der Abfall der gemessenen Desflurankonzentration in der Testlung mit Hilfe einer exponentiellen Funktion beschrieben. Daraus konnte die Effizienz der Desfluranreflektion rechnerisch bestimmt werden. Die Ergebnisse waren insgesamt vergleichbar zu denjenigen im ersten Versuchsaufbau (Abb.15-22). Die eindeutig bestätigte Desfluranreflektion zeigte auch hier in ihrer mittleren Effizienz signifikante Unterschiede für beide Reflektoren. Die Werte der mittleren Effizienz für die AnaConDa lagen hierbei deutlich oberhalb der jeweiligen Werte, die für den MIRUS-Exchanger berechnet werden konnten. Ebenso konnte im zweiten Versuchsaufbau die Abhängigkeit der Effizienz sowohl von dem gewählten Tidalvolumen, als auch von der jeweiligen Desflurankonzentration in der Testlung bestätigt werden. Für beide Variablen konnte eine negative Korrelation im Bezug zur Effizienz festgestellt werden. Die Atemfrequenz stellte auch im zweiten Versuchsaufbau keine signifikante Einflussgröße für die Effizienz des jeweiligen Reflektors dar. Es ist festzuhalten, dass die mittlere Effizienz der AnaConDa, bezogen auf Desflurankonzentrationen von 3-4 Vol%, Werte zwischen 84% und 90% aufwies. Damit kann auch hier von einer guten Effizienz für den klinisch relevanten Bereich gesprochen werden. Im direkten Vergleich zeigte der MIRUS-Exchanger eine deutlich niedrigere Effizienz von teilweise weit unter 82%.

Beim Vergleich der beiden Messmethoden mit der Bland-Altman Analyse konnte eine hohe Übereinstimmung der jeweils berechneten Werte festgestellt werden. Zur Zeit existiert noch kein verfügbarer Goldstandard bezogen auf die Ermittlung der Effizienz

der Desfluranreflektion. Somit ist eine Evaluierung der jeweiligen Messmethode nur schwer durchführbar und eine Aussage bezüglich der Genauigkeit und Richtigkeit der erhobenen Werte nur eingeschränkt möglich. Es kann aber festgehalten werden, dass beide Messmethoden, obwohl diese auf ganz unterschiedlichen Ansätzen beruhen, annähernd das Gleiche gemessen haben. Ein grober systematischer Fehler wurde damit ausgeschlossen.

6.2 Kritische Beurteilung der beiden Methoden

Ein erhebliches Problem beider Versuchsaufbauten stellte die Applikation von Desfluran in die Versuchssapparatur dar. Die Applikation von gekühltem flüssigen Desfluran über die Wirkstoffzuleitung der AnaConDa wurde bereits von Nowak untersucht. Er diskutierte in seiner Dissertation mit dem Titel „Effizienz des „Anaesthetic conserving device“ (AnaConDa®) - ein Modellversuch mit Desfluran“ einige Schwächen seiner Methode. Zu diesen Schwächen gehörte ein frühzeitiges Verdampfen des flüssigen Desflurans bereits in der Spritze, wenn diese unzureichend gekühlt wurde. Die so entstandenen Gasblasen führten zu einer Volumenzunahme in der Spritze mit der Folge einer vermehrten Abgabe von Desfluran über die Wirkstoffzuleitung. (Nowak, 2013)

Dieses Prinzip wird in der Literatur als „Autopumping“ beschrieben und konnte auch bei den volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran beobachtet werden (Meiser und Laubenthal, 2005).

Mit dem MIRUS-System ist die Applikation von Desfluran ohne Vaporisator und zusätzlichem Trägergas möglich. Dies wäre auch bei diesem Versuchsansatz generell möglich gewesen. Jedoch war es ein Ziel der vorliegenden Arbeit eine Messmethode zu etablieren, die es ermöglicht die Effizienz der Reflektion eines beliebigen volatilen Anästhetikums von einem beliebigen Reflektor unter einheitlichen Versuchsbedingungen zu untersuchen. Somit musste, mit dem Ziel diese einheitlichen Versuchsbedingungen zu schaffen, auf die Verwendung des MIRUS-Controllers, mit dem die Applikation von Desfluran oder anderen volatilen Anästhetika möglich gewesen wäre, verzichtet und eine alternative Möglichkeit der Desfluranapplikation gefunden werden.

Bei dem ersten hier vorgestellten Versuchsaufbau wurde Desfluran mit einem klassischen Vaporisator verdampft und zusammen mit einem Trägergas der Test-

lunge zugeführt. Hierfür musste das Anästhesiesystem entsprechend modifiziert werden. Der Frischgasfluss am Anästhesiesystem wurde auf 2 Liter pro Minute eingestellt um einen konstanten Gasfluss in Richtung Testlunge zu erzeugen. Das Frischgas wurde von dem eingebauten Vaporisator mit Desfluran angereichert und anschließend über den inspiratorischen Schenkel des Anästhesiesystems in die Testlunge geleitet. Da sowohl der expiratorische Schenkel als auch der Handbeatmungsbeutelanschluss verschlossen wurden, konnte ein konstanter unidirektionaler Gasfluss erzeugt werden. In dem der Testlunge zugeführten Gasvolumen wurde die Desflurankonzentration kontinuierlich gemessen. Ungenauigkeiten bei der Abgabe von Desfluran durch den Vaporisator konnten minimiert werden, indem eine unmittelbare Anpassung am Einstellrad des Vaporisators erfolgte.

Das Ende des O₂-Applikationsschlauches, mit dem das Gas der Testlunge zugeführt wurde, wurde am Boden der Testlunge platziert, um einen Kurzschluss mit der in der Mitte der Testlunge endenden Gasprobenmessleitung zu vermeiden (Abb.6).

Am Intensivrespirator, mit dem die Testlunge beatmet wurde, wurde eine volumenkontrollierte Beatmungsform gewählt, um das für die anschließende Berechnung notwendige Tidalvolumen möglichst konstant zu halten. Des Weiteren wurde ein Flow von 60 Litern pro Minute mit einem steilen Anstieg ($T_{\text{Ramp}}=0,05$) eingestellt. Dadurch kam es durch den raschen Einstrom des Tidalvolumens zu einer Verwirbelung und einer gleichmäßigen Verteilung der Desflurankonzentration innerhalb der Testlunge. Somit konnte sich das gasförmige Desfluran nicht aufgrund seiner höheren Dichte als Luft am Boden der Testlunge ansammeln. Eine Ausbildung von unterschiedlichen Desflurankonzentrationen an verschiedenen Positionen innerhalb der Testlunge und eine Verfälschung der für die Testlunge repräsentativen Messwerte wurde dadurch vermieden. Ein PEEP von 3mbar vermied ein Kollabieren der Testlunge.

Das der Versuchsanordnung kontinuierlich zugeführte Gasvolumen musste zeitgleich wieder entzogen werden. Andernfalls hätte der zugeführte Gasfluss die Versuchsanordnung durch den jeweiligen Reflektor wieder kontinuierlich verlassen müssen. Das Prinzip der Anästhetikarefektion ist jedoch auf Pendelluft durch In- und Expiration angewiesen. Die Position der Absaugung wurde knapp oberhalb der Testlunge gewählt um einen Kurzschluss mit der Messgasleitung oder dem gaszuführenden O₂-Applikationsschlauch zu vermeiden. Die verwendete

kontinuierliche Absaugvorrichtung arbeitete mit dem hausinternen Vakuumwandanschluss und ermöglichte eine stufenlose Einstellung des Soges für die Bereiche von 0 bis -150mmHg. Zu beachten ist hier, dass nur der jeweilige Sog gewählt werden konnte und nicht das abgesaugte Volumen pro Zeit. Der abgesaugte Gasfluss wurde mit einem Schwebekörper-Durchflussmesser gemessen. Es wurde die Skala für Luft mit einem Sauerstoffgehalt von 21% gewählt. Das abgesaugte Gasvolumen beinhaltete ebenfalls Desfluran in schwankenden Konzentrationen von 0 bis maximal 17 Vol%. Somit musste aufgrund der dadurch veränderten Viskosität des Gasgemisches von Messfehlern beim gemessenen Gasfluss ausgegangen werden. Des Weiteren wurde beobachtet, dass das pro Zeit abgesaugte Gasvolumen periodischen Schwankungen unterlag. Diese waren durch die in- und expiratorischen Druckschwankungen während der Ventilation durch den Intensivrespirator begründet. Zusammenfassend zeigte sich eine alleinige Messung des Gasflusses mit dem Schwebekörper-Durchflussmesser als nicht ausreichend. Auch eine Mittelung der am Schwebekörper-Durchflussmesser gemessenen Werte hätte einen zu großen Messfehler nach sich gezogen. Aus diesem Grund wurde der vom Schwebekörper-Durchflussmesser angezeigte Fluss lediglich zur Grobeinstellung des abgesaugten Volumens pro Zeiteinheit genutzt. Die Feineinstellung wurde anhand der von dem Intensivrespirator angezeigten Volumina für das inspirierte (V_T) und das expirierte Tidalvolumen (V_{Te}) vorgenommen. Im Gleichgewichtszustand sollte der abgesaugte Gasfluss identisch mit dem zugeführten Gasfluss sein. Somit musste, wenn von einer ansonsten geschlossenen Versuchsanordnung ausgegangen wurde, das inspirierte Tidalvolumen mit dem expirierten Tidalvolumen übereinstimmen. War V_{Te} größer als V_T , so wurde zu wenig abgesaugt. War umgekehrt V_{Te} kleiner als V_T , wurde zu viel abgesaugt. Eine Feineinstellung in Richtung des Gleichgewichtszustandes durch die stufenlose Sogeinstellung an der Absaugvorrichtung war auf diese Weise möglich.

Durch eine lange Plateauphase im Gleichgewichtszustand des ersten Versuchsaufbaus wurde die Gefahr der Erhebung von falsch niedrigen Messwerten minimiert. Die Dichtigkeit der Versuchsanordnung wurde an prädisponierten Stellen durch eine „Wasserprobe“ sichergestellt. Verluste an anderen Stellen der Versuchsanordnung, wie zum Beispiel dem Gehäuse des Reflektors oder durch einfache Diffusion durch das verwendete Verbrauchsmaterial hindurch, waren nicht vollkommen auszu-

schließen. Diese Verluste wären jedoch vergleichbar mit den realen klinischen Bedingungen, da nur gängige und klinikübliche Verbrauchsmaterialien genutzt wurden.

Für die mit der Formel 2 errechnete Effizienz der Desfluranreflektion waren die jeweiligen Messungenauigkeiten der verwendeten Geräte von Bedeutung. Die jeweils vom Hersteller angegebenen Messungenauigkeiten wurden in Tabelle 4 detailliert aufgeführt. Für die vom Gasmonitor erhobenen Werte für C_{Pat} und C_{ex} kann von einer insgesamt geringeren Messungenauigkeit ausgegangen werden als vom Hersteller angegeben. Dies wird dadurch begründet, dass das Messgas weder mit Wasserdampf gesättigt war, noch große Konzentrationsschwankungen bei der gemessenen Desflurankonzentration bestanden (zitiert nach Meiser et al., 2009). Es wird davon ausgegangen, dass der systematische Fehler beim Einstellen des abgesaugten Gasvolumens pro Zeit insgesamt am größten war.

Der MIRUS-Exchanger hat gerade für die niedrigen Desflurankonzentrationen eine hohe Effizienz der Desfluranreflektion gezeigt. Um diesen Bereich für den MIRUS-Exchanger besser abbilden zu können, wurde im ersten Versuchsaufbau eine zusätzliche Messreihe mit einer Desflurankonzentration von 1 Vol% in der Testlunge vorgenommen.

Im jeweiligen Gleichgewichtszustand erfolgte eine Mittelung der gemessenen Werte der Desflurankonzentration in der Testlunge über einen Zeitraum von 5 Minuten. Bei einer Aufzeichnung von 10 Messwerten pro Sekunde entsprach dies einer Anzahl von 3000 Messwerten. Die jeweils erhobenen Messwerte zeigten besonders bei niedrigen Desflurankonzentrationen in der Testlunge nur eine sehr geringe Schwankungsbreite. Die weitere Berechnung wurde daher nur mit dem Mittelwert über die gesamte Zeitspanne durchgeführt.

Die Berechnung der Effizienz der Desfluranreflektion im ersten Versuchsaufbau erfolgte nach dem Prinzip „Input gleich Output“, welches bereits von Meiser et al. in einem vergleichbaren Zusammenhang beschrieben worden ist (Meiser et al., 2009). Demnach wurde von einer gasdichten Versuchsanordnung ausgegangen. Die Volumina des zugeführten und des abgesaugten Gases waren bekannt, ebenso die

in ihnen enthaltenen Desflurankonzentrationen. Somit konnte die netto in die Versuchsanordnung zugeführte Desfluranmenge berechnet werden. War der Gleichgewichtszustand erreicht, konnte davon ausgegangen werden, dass diese netto zugeführte Desfluranmenge die Versuchsanordnung nur über den jeweiligen Reflektor verlassen konnte. Dieser Desfluranverlust diente zur weiteren Berechnung der Desfluranreflektion, indem er mit der im Gleichgewichtszustand gemessenen Desflurankonzentration in der Testlunge ins Verhältnis gesetzt wurde (vgl. S.40f). Somit wurde die Desfluranreflektion nicht direkt gemessen, sondern auf Grundlage einer Hypothese berechnet. Dies könnte ein Kritikpunkt für die Aussagekraft der Methode darstellen. Als Alternative wäre die Messung der Desflurankonzentration an der Respiratorseite des jeweiligen Reflektors denkbar. An dieser Stelle kam es allerdings zu starken Schwankungen des Gasflusses und der Desflurankonzentration, so dass sich die Ermittlung des Desfluranverlustes schwierig gestaltet hätte. Außerdem konnten Verwirbelungen der Luft am Y-Stück nicht ausgeschlossen werden. Eine Vermischung von desfluranhaltiger Luft, die über den Reflektor verloren ging, mit frischer Luft aus dem Inspirationsschlauch des Intensivrespirators wäre möglich gewesen. Insgesamt hätte dies die gemessenen Werte des Desfluranverlustes stark verfälscht. Eine weitere Alternative wäre das Auffangen des volatilen Anästhetikums am Expirationsport des Intensivrespirators zum Beispiel mit einem Aktivkohlefilter. Dieser Aktivkohlefilter könnte anschließend gewogen werden. Aus der gemessenen Gewichtszunahme über einen bestimmten Zeitraum und der gemessenen Desflurankonzentration in der Testlunge wäre die Berechnung der Effizienz ebenfalls möglich. Jedoch ist anzumerken, dass der Desfluranverlust bei einer Effizienz von 75% - 90% insgesamt sehr gering wäre. Damit wäre auch die Gewichtszunahme des Aktivkohlefilters pro Zeit nur sehr gering und hätte den erforderlichen Zeitaufwand der Methode deutlich erhöht.

Beim Versuchsaufbau des zweiten Versuches wurde bewusst darauf geachtet die oben genannten Störgrößen zu vermeiden. Sowohl der zuführende als auch der absaugende Gasfluss wurde unterbunden. Die damit verbundenen Messungenauigkeiten waren nun nicht mehr gegeben. Messungenauigkeiten durch den Gasmonitor, mit dem die Desflurankonzentration in der Testlunge gemessen wurde, blieben weiterhin bestehen (Tab.4). Ebenso mussten Ungenauigkeiten bezogen auf das vom Respirator applizierte Minutenvolumen, sowie eine Undichtigkeit der

Versuchsapparatur weiterhin in Betracht gezogen werden. Auch ein Einfluss durch die langsame Freisetzung von zuvor im verwendeten Material gelösten Desfluranmolekülen wäre denkbar und könnte zu falsch hohen Messwerten beigetragen haben. Ein entscheidender Faktor im zweiten Versuchsablauf war wiederum die rechnerische Ermittlung der Effizienz der Desfluranreflektion des jeweiligen Reflektors. Die Berechnung stützte sich auf die Hypothese einer exponentiellen Abnahme der Desflurankonzentration in der Testlunge. Diese Konzentration wurde kontinuierlich aufgezeichnet und in ganzzahlige Messintervalle von 1 Vol% untergliedert. Nach graphischer Auftragung der Messwerte gegen die Zeit wurde jedem Messintervall eine exponentielle Funktion angenähert und der jeweilige k-Wert der Funktionsgleichung von Microsoft Excel berechnet. Auf Grundlage dieses k-Wertes wurde schließlich die Effizienz der Desfluranreflektion berechnet (vgl.S.44f).

Aus ökologischen und ökonomischen Gründen wurde der zweite Versuch unmittelbar im Anschluss zum ersten Versuch begonnen. Somit entsprach die Desflurankonzentration in der Testlunge im Gleichgewichtszustand der jeweiligen Startkonzentration im zweiten Versuch. Ausgehend von der Startkonzentration wurde nun mit jedem Atemhub ein gewisser Anteil von Desfluranmolekülen aus der Testlunge ausgewaschen und der Abfall der Desflurankonzentration in der Testlunge kontinuierlich aufgezeichnet. Da die im Gleichgewichtszustand erreichten Desflurankonzentrationen für die einzelnen Versuchsreihen im ersten Versuchsaufbau unterschiedlich waren, wurden im zweiten Versuchsaufbau insbesondere die niedrigen Desflurankonzentrationen häufiger durchlaufen als die höheren Konzentrationen. Somit konzentrierte sich die Anzahl der erhobenen Messpunkte und der daraus berechneten Werte für die Desfluranreflektion im Bereich der niedrigeren Desflurankonzentrationen mit bis zu sieben berechneten Werten für ein Messintervall. Demgegenüber stand teilweise lediglich ein einzelner Messpunkt pro Messintervall für die hohen Desflurankonzentrationen (Anhang 3-6). Hinzu kam, dass der MIRUS-Exchanger im ersten Versuchsaufbau unter gleichen Versuchsbedingungen nicht so hohe Desflurankonzentrationen in der Testlunge erreichen konnte wie die AnaConDa. Somit variierten ebenfalls die Startkonzentrationen zwischen den jeweiligen Reflektoren. Dennoch wurde der klinisch relevante Bereich von 3-4 Vol% für beide Reflektoren häufig und statistisch ausreichend überprüfbar untersucht. Insgesamt ergaben sich im zweiten Versuchsaufbau für den MIRUS-

Exchanger 86 und für die AnaConDa 117 ermittelte Werte für die Effizienz der Desfluranreflektion. Demgegenüber standen im ersten Versuchsaufbau 36 berechnete Werte für den MIRUS-Exchanger und 32 Werte für die AnaConDa.

Zusammenfassend zeichnet sich der erste Versuchsaufbau im Vergleich zum zweiten Versuchsaufbau durch einen deutlich komplexeren und störungsanfälligeren Versuchsaufbau aus. Der Anästhetikaverbrauch durch die lange Plateauphase war hier insbesondere bei hohen Anästhetikakonzentrationen sehr hoch. Eine Reduktion des Frischgasflusses am Anästhesiesystem hätte hier Abhilfe schaffen können. Jedoch hätte dies zum einen eine deutlich sensiblere Einstellung des abgesaugten Gasflusses notwendig gemacht. Zum anderen hätte es eine deutlich längere Einwaschphase bis zum Erreichen des Gleichgewichtszustandes zur Folge gehabt. Auch der Einfluss der Geometrie des ersten Versuchsaufbaus durch die Position der zuführenden und absaugenden Leitungen ist nicht genau bekannt. Die Desfluranreflektion wurde bei beiden Methoden auf Grundlage unterschiedlicher Hypothesen rechnerisch bestimmt und nicht direkt gemessen. Im zweiten Versuchsaufbau konnte die Effizienz der Desfluranreflektion nur für gewisse Bereiche einer Desflurankonzentration angegeben werden. Denn die Grundlage der Berechnung beruhte auf der Kinetik der Konzentrationsabnahme des volatilen Anästhetikums. Hierbei wurde von einer exponentiellen Konzentrationsabnahme, ähnlich dem radioaktiven Zerfall, ausgegangen. Dies stellt lediglich eine Annäherung an die tatsächliche Kinetik dar.

6.3 Ausblick der beiden Methoden

Im Rahmen weiterer Untersuchungen wäre eine eventuelle in-vivo Anwendung des zweiten Versuchsaufbaus vorstellbar. Im Gegensatz zur AnaConDa ist mit dem vollständigen MIRUS-System die technische Möglichkeit der Applikation von Desfluran gegeben. Es könnte der Abfall der Anästhetikakonzentration in der Ausatemluft des Probanden oder Tieres nach Beendigung der Anästhetikazufuhr aufgezeichnet werden. Die Berechnung der Effizienz der Desfluranreflektion unter realen Bedingungen auf Grundlage der vorgestellten Berechnung wäre denkbar. Das Volumen der Testlunge könnte dann durch die totale Lungenkapazität des Patienten ersetzt werden. Allerdings müssten die Kumulation von Desfluran im Organismus und die Freisetzung aus demselben durch ein pharmakokinetisches Mehr-Kompartiment-Modell berücksichtigt werden. Auch wären die Grenzen der

untersuchten Tidalvolumina, Atemfrequenzen und Anästhetikakonzentrationen deutlich enger als im Laborversuch. Weitere Einflussfaktoren wie Atemgasfeuchtigkeit, Atemgastemperatur und CO₂-Gehalt der Atemluft würden eventuell zum Tragen kommen.

6.4 Die Effizienz der Desfluranreflektion

Der Begriff „Effizienz“ bezog sich in der vorliegenden Arbeit auf den jeweiligen Anteil des vom Reflektor reflektierten volatilen Anästhetikums pro Atemzug. Unter Betrachtung eines offenen Systems ohne Reflektor würde mit jedem Atemzug das im Tidalvolumen enthaltene volatile Anästhetikum während der Expiration vollständig verloren gehen und das System verlassen. Demnach wäre hier die Effizienz gleich 0%. Unter Verwendung eines Reflektors würde ein gewisser Teil der Moleküle des volatilen Anästhetikums vom Reflektormaterial in der Expiration festgehalten werden. Der nicht festgehaltene Anteil der Moleküle würde verloren gehen und das System verlassen. Würden demnach alle Moleküle während der Expiration im Reflektormaterial festgehalten werden, hätte der Reflektor eine Effizienz von 100%.

Bei einer Effizienz von etwa 75% beim MIRUS-Exchanger bezogen auf den klinisch relevanten Bereich war der Verlust von Desfluran mit 25% mehr als doppelt so hoch wie bei der AnaConDa. Das bedeutete im Umkehrschluss, dass die zugeführte Menge an Desfluran zur Aufrechterhaltung einer konstanten Konzentration mehr als doppelt so groß sein musste. Würde der Tagesverbrauch von Desfluran auf Grundlage eines Tidalvolumens von 500ml, einer Atemfrequenz von 15 min⁻¹ und einer Desflurankonzentration von 3,5Vol% berechnet, so gestaltet sich die Berechnung wie folgt. Nach der allgemeinen Gasgleichung (Tab.2) lässt sich für 100ml flüssiges Desfluran ein Volumen von 23.730ml gasförmiges Desfluran errechnen. Bei einem Tidalvolumen von 500ml und einer Atemfrequenz von 15 min⁻¹ beträgt das Atemminutenvolumen 7500ml min⁻¹. Dem zufolge lässt sich ein Atemtagesvolumen von 10.800.000ml d⁻¹ berechnen. Wird für dieses Atemtagesvolumen eine Desflurankonzentration von 3,5Vol% angenommen, so sind insgesamt 378.000ml gasförmiges Desfluran dafür notwendig. Letztendlich werden mit der AnaConDa bei einer Effizienz von etwa 90% insgesamt 37.800ml gasförmiges Desfluran oder umgerechnet 159,29ml flüssiges Desfluran pro Tag verbraucht. Im direkten Vergleich werden mit dem MIRUS-Exchanger bei einer Effizienz von etwa

75% 94.500ml gasförmiges Desfluran oder nach Umrechnung 398,23ml flüssiges Desfluran pro Tag verbraucht. Dies kann bei Betrachtung des aktuellen Preises für Desfluran auf dem deutschen Markt ein Hindernis bezüglich seiner Etablierung im klinischen Alltag darstellen. Der Listenpreis für 6 Flaschen Desfluran mit einem Inhalt von jeweils 240ml beträgt 737,95€ (<http://www.ifap.de>; Stand vom 21.10.2015). Damit beträgt der Preis für 100ml Desfluran 51,25€. Für die jeweiligen Tages-therapiekosten unter Berücksichtigung der obigen Berechnung ergibt sich daraus für die AnaConDa ein Betrag von 81,64€ und für den MIRUS-Exchanger ein Betrag von 204,09€. Dieser Betrag berücksichtigt weder Desfluranverluste durch die Aufnahme durch den Patienten oder etwaige Leckagen im System, noch die anfallenden Kosten für die Geräte selbst oder entsprechende Verbrauchsmaterialien.

Im Rahmen des Versuchsaufbaus wurden die vom Hersteller des MIRUS angegebenen Vorteile durch die sogenannte DOGA-Funktion, bei der die Applikation des Anästhesiegases ausschließlich zu Beginn der Inspiration vorgenommen wird, nicht ausgeschöpft. Diese Funktion soll laut Hersteller der weiteren Einsparung von volatilem Anästhetikum in der klinischen Praxis dienen und kann nur unter Verwendung des vollständigen MIRUS-Systems genutzt werden. Auf ähnliche Weise konnten bereits Dahm et al. den Verbrauch des volatilen Anästhetikums in Kombination mit einem Reflektor reduzieren (Dahm et al., 1998). In einer Laborstudie sättigten sie das mit einem Flowmeter kontrollierte Frischgas mit einem modifizierten TEC 1 Vaporisator mit Isofluran und applizierten es über ein T-Stück nah am verwendeten Lungenmodell. Ein zwischengeschaltetes vom Intensivrespirator gesteuertes magnetisches Ventil erlaubte hierbei die Isofluranapplikation nur während der Inspiration. (Dahm et al., 1998)

In dem vorliegenden Versuchsaufbau wurde Desfluran direkt in die Testlunge appliziert. Dies wäre vergleichbar mit einer direkten alveolären Applikation von Desfluran. Somit kann für das vollständige MIRUS-System in der klinischen Praxis eine ähnliche aber keinesfalls bessere Effizienz, wie sie in dieser Arbeit ermittelt wurde, angenommen werden. Der tatsächliche Umfang der Einsparung durch die DOGA-Funktion wurde bisher noch nicht untersucht. Unter dem Gesichtspunkt der DOGA-Funktion, die für die AnaConDa nicht zur Verfügung steht, müsste demnach für die AnaConDa in der klinischen Praxis eine geringere Effizienz, als in dieser Arbeit ermittelt wurde, angenommen werden. Letztendlich ist der klinische Gebrauch der AnaConDa unter Verwendung von Desfluran zur Zeit noch nicht möglich.

6.5 Die Beschreibung der Effizienz der Anästhetikareflection in der Literatur

Die Möglichkeit der Reduktion des Verbrauchs volatiler Anästhetika unter Verwendung eines Reflektormaterials aus hydrophobem Zeolith wurde zum ersten Mal von Thomasson et al. im Jahre 1989 beschrieben. Sie verwendeten an Stelle eines HME-Filters einen mit 60ml Zeolith gefüllten Behälter und applizierten Isoflurandampf an der Patientenseite des Reflektors über ein magnetisch gesteuertes Ventil während der Inspiration. Auf diese Weise zeigten sie in ihrer Laborstudie gegenüber einem leeren Behälter mit einem Totraumvolumen von 110ml eine Reduktion des Isofluranverbrauchs um 57% bei einem Tidalvolumen von 600ml und um 51% bei einem Tidalvolumen von 300ml und 930ml. (Thomasson et al., 1989)

Auch Perhag et al. konnten diese Möglichkeit unter Verwendung von Zeolith als Reflektormaterial einige Jahre später bestätigen. Sie konstruierten ein Reflektorsystem und verglichen zwei verschiedene Reflektoren, von denen jeder mit einer unterschiedlichen Menge Zeolith gefüllt war, mit einem offenen System. Dabei konnten sie eine Reduktion des Isofluranverbrauchs um etwa 80% im Laborversuch und um etwa 70% im Tierversuch bestimmen. In Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit zeigten sie, dass ein großes Tidalvolumen höhere Anästhetikaverluste zur Folge hatte als ein niedriges Tidalvolumen und dass diese Anästhetikaverluste unabhängig von der jeweiligen Atemfrequenz waren. (Perhag et al., 2000)

Unter der Verwendung von Zeolith als Reflektormaterial bestand jedoch die Gefahr der Inhalation der Zeolithfasern und damit eine direkte Einwirkung seines fibrogenen und kanzerogenen Potentials auf die Lunge (Feigin, 1989; Simonato et al., 1989). Daher verwendeten Dahm et al. im Jahre 1998 in einer Laborstudie granulierten Aktivkohle aus Kokosnussschalen als Reflektormaterial. Sie applizierten Isofluran ebenfalls ausschließlich in der Inspiration und konnten dadurch den Verbrauch im Vergleich zu einem offenen System insgesamt um bis zu 86 % reduzieren. Allerdings begründeten sie bis zu 47% der Reduktion des Verbrauches durch die Art der Applikation und den zusätzlich entstandenen Totraum durch den Reflektor. (Dahm et al., 1998)

Interessanterweise konnten Stureson et al. mit einem zu Dahm et al. vergleichbaren Versuchsaufbau eine Reduktion des Verbrauches durch Applikation von Isofluran ausschließlich während der Inspiration nicht bestätigen. (Stureson et al., 2014b)

Somit kann das Einsparpotential der sogenannten DOGA-Funktion des MIRUS, welches bewusst in dem vorliegenden Versuchsaufbau nicht genutzt wurde, nicht eindeutig geklärt werden.

Im Jahre 2001 untersuchten Enlund et al. das von ihnen entwickelte „anaesthetic agent saving device“ zum ersten Mal in einer randomisierten klinischen Studie an insgesamt 16 Patienten, welche eine arthroskopische Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes erhielten. Das „anaesthetic agent saving device“ basierte auf den bereits von Thomasson et al. publizierten Prototypen. Es enthielt jedoch nicht Zeolith sondern aktivierte Karbonfasern als Reflektormaterial. Analog zur heutigen AnaConDa wurde Isofluran im flüssigen Aggregatzustand mit einer herkömmlichen Spritzenpumpe auf der Patientenseite des Reflektors appliziert. Unter Verwendung eines Mapleson D (Bain) Systems in beiden Gruppen zeigten Enlund et al. mit dem „anaesthetic agent saving device“ im Vergleich zum Vaporisator eine Reduktion des Isofluranverbrauchs um 40% und eine Reduktion des Isofluranverlustes in die Atmosphäre, gemessen im AGS, um 55 %. (Enlund et al., 2001)

Enlund et al. zeigten in einer weiteren randomisierten klinischen Studie an 16 Patienten im Operationssaal, dass unter Verwendung eines weiterentwickelten Modells des „anaesthetic agent saving device“ (ACD) ebenfalls ein niedrigerer Verbrauch an Sevofluran resultierte. Sie verglichen das ACD in Kombination mit einem Mapleson D (Bain) System gegenüber einem Vaporisator mit Kreisteil und einem Frischgasfluss von $1,5 \text{ l min}^{-1}$. Der Sevofluranverbrauch zeigte hierbei in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. (Enlund et al., 2002)

Bei insgesamt 81 Patienten untersuchten Tempia et al. den Sevofluranverbrauch mit dem ACD während der Anästhesie bei urologisch- und abdominalchirurgischen Operationen. Sie verglichen das ACD in Kombination mit einem Kreisteil und einem hohen Frischgasfluss von 8 l min^{-1} gegenüber einem Vaporisator mit Kreisteil und jeweils unterschiedlichen Frischgasflüssen von 1,0, 1,5, 3,0 und 6 l min^{-1} . Dabei fanden sie für das ACD einen vergleichbaren Verbrauch wie er bei einem Vaporisator mit Kreisteil und einem Frischgasfluss von $1\text{-}1,5 \text{ l min}^{-1}$ zu finden war. Eine

Reduktion des Sevofluranverbrauchs gegenüber einem offenen System konnte daher mit etwa 75% angegeben werden. (Tempia et al., 2003)

Seit dem Jahre 2003 steht das Medizinprodukt AnaConDa in Europa als kommerziell erhältlicher Reflektor dem Markt zur Verfügung. Er beinhaltet ebenfalls aktivierte Karbonfasern als Reflektormaterial. Der Hersteller Sedana Medical gibt für die AnaConDa eine Anästhetikarefektion von bis zu 90% an (Sedana Medical et al., b). Diese Angaben beziehen sich auf die volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran. Sie liegen bei Raumtemperatur und Umgebungsluftdruck im flüssigen Aggregatzustand vor und können mit einer herkömmlichen Spritzenpumpe über die Wirkstoffzuleitung in das System appliziert werden.

Sackey et al. zeigten unter Verwendung der AnaConDa an 15 Intensivpatienten einen mittleren Isofluranverbrauch von $2,1 (\pm 1,0) \text{ ml Std}^{-1}$. Der berechnete Verbrauch unter Verwendung eines Vaporisators mit Kreisteil und hohem Frischgasfluss hätte etwa 8 ml Std^{-1} betragen. Damit postulierten sie für die AnaConDa eine Reduktion des Verbrauchs um etwa 75%. (Sackey et al., 2005a)

Insgesamt konnte damit das Prinzip der effizienten Reflektion von Isofluran und Sevofluran unter Verwendung verschiedener Reflektormaterialien bereits in zahlreichen Arbeiten bestätigt werden. Mit der vorliegenden Arbeit konnte dieses Prinzip nun auch für Desfluran bestätigt werden. Die Vergleichbarkeit der jeweiligen Arbeiten ist jedoch aufgrund der unterschiedlichen und meist als Prototypen konstruierten Reflektoren, der verschiedenen volatilen Anästhetika und der unterschiedlichen Methodik nur eingeschränkt möglich. Die jeweils gefundene Reduktion des Verbrauchs des volatilen Anästhetikums variiert mit Werten von 40 - 86% sehr stark. Ein entscheidender Unterschied in der Methodik im Vergleich zur vorliegenden Arbeit stellt die gravimetrische Bestimmung des Verbrauchs des flüssigen volatilen Anästhetikums dar. Der Vergleich der klinischen Studien mit den jeweiligen Laborstudien ist im Hinblick auf den möglichen Einfluss der Wasserdampfsättigung, der CO_2 -Ausatmung, sowie der Aufnahme und Wiederabgabe des volatilen Anästhetikums durch den Patienten ebenfalls nur eingeschränkt möglich.

Berton et al. untersuchten in einer Laborstudie die verschiedenen Einflüsse unterschiedlicher Einstellungen am Intensivrespirator unter Verwendung der AnaConDa mit Isofluran und jeweils unterschiedlichen Laufraten der zuführenden Spritzenpumpe. Sie beatmeten eine Testlung mit verschiedenen Tidalvolumina, Atemfrequenzen und PEEP und bestimmten die jeweilige endtidale Isoflurankonzentration. In Übereinstimmung zur vorliegenden Arbeit ermittelten sie das Tidalvolumen als größten Einflussfaktor für die endtidale Anästhetikakonzentration. Zusätzlich fanden sie eine lineare Abhängigkeit der endtidalen Konzentration von der Laufrate der Spritzenpumpe. Sie zeigten um bis zu achtmal geringere endtidale Isoflurankonzentrationen, wenn das Reflektormaterial aus der AnaConDa entfernt wurde. (Berton et al., 2007)

In einem zur vorliegenden Arbeit ähnlichen Versuchsaufbau wurden die Eigenschaften der Reflektion der AnaConDa bezogen auf die volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran von Meiser et al. untersucht. Hierbei wurde eine Testlung bis zum Erreichen einer konstanten Konzentration im Gleichgewichtszustand mit dem jeweiligen volatilen Anästhetikum angereichert. Sowohl die Laufraten der Spritzenpumpe, mit der das volatile Anästhetikum appliziert wurde, als auch die Einstellungen am Intensivrespirator für das Tidalvolumen und die Atemfrequenz wurden variiert. Auf Grundlage der ebenfalls in der vorliegenden Arbeit verwendeten Hypothese „Input gleich Output“ wurde schließlich der Quotient aus der errechneten Verlustkonzentration des volatilen Anästhetikums an der Respiratorseite des Reflektors und der gemessenen Patientenkonzentration in der Testlung berechnet. Dieser Quotient betrug für Patientenkonzentrationen bis 1 Vol% konstant 0,096 sowohl für Isofluran als auch für Sevofluran. Somit konnte angenommen werden, dass in diesem Konzentrationsbereich in Übereinstimmung mit den Herstellerangaben mehr als 90% des volatilen Anästhetikums vom Reflektor zurückgehalten wurde und weniger als 10% den Reflektor auf der Respiratorseite verließ. (Meiser et al., 2009)

Sturesson et al. konnten in mehreren Arbeiten zeigen, dass neben den volatilen Anästhetika auch CO₂ von den aktivierten Karbonfasern der AnaConDa reflektiert wurde. Die Effizienz dieser CO₂-Reflektion wurde jedoch durch Befeuchtung der Atemluft und durch Hinzugabe von Sevofluran reduziert (Sturesson et al., 2013; Sturesson et al., 2014a; Sturesson et al., 2012). Diesen Einfluss konnten Sturesson

et al. auch unter Verwendung von Zeolith oder Aktivkohle als Reflektormaterial deutlich machen, wenn sie die Luft erwärmen, befeuchten und Isofluran hinzugaben (Sturesson et al., 2014b). Die klinische Relevanz dieser Tatsache muss insbesondere im Hinblick auf die Verwendung kleiner Tidalvolumina bei Kindern oder in der Therapie des ARDS (ARDS-Network, 2000) durch weitere Untersuchungen geklärt werden. In der vorliegenden Arbeit konnte gerade für die niedrigen Tidalvolumina eine höhere Effizienz der Desfluranreflektion gezeigt werden. Ob diese Tatsache auch auf die Effizienz der CO₂-Reflektion übertragbar ist muss durch weitere Arbeiten geklärt werden. Im Rahmen der CO₂-Retention ist auch der Einfluss des Totraumvolumens des Reflektors, das vom Hersteller jeweils mit 100ml angegeben wird, interessant. Eine Reduktion des Totraumvolumens könnte die Anwendung auch für Kinder erlauben.

Bisher konnte die sichere klinische Anwendung der AnaConDa durch eine Vielzahl von Studien bestätigt werden (Hanafy, 2005; L'Her et al., 2008; Pickworth et al., 2013; Röhm et al., 2008; Sackey et al., 2004; Sackey et al., 2005a). Pickworth et al. zeigten in einer Studie mit 10 Patienten, dass unter fachgerechter Anwendung der AnaConDa eine für die USA vorgeschriebene maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) von 2ppm sowohl mit Isofluran als auch mit Sevofluran nicht überschritten wurde (Pickworth et al., 2013). Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Sackey et al. in einer Studie mit 15 untersuchten Patienten (Sackey et al., 2005a). Diese geringe Arbeitsplatzkonzentration wurde unter anderem gewährleistet durch Verwendung von AGS, welche am Expirationsport des Intensivrespirators angebracht wurden. Eine weitere Reduktion der Raumluftbelastung wurde durch eine ausreichend hohe Raumluftwechselrate und durch einen fachgerechten und geschulten Umgang mit dem verwendeten Equipment gewährleistet. Um die Arbeitsplatzbelastung mit Desfluran in den Messungen zur vorliegenden Arbeit ebenfalls gering zu halten, wurde für den Versuchsaufbau eine Intensivstation mit hoher Raumluftwechselrate gewählt und ein AGS am Expirationsport des verwendeten Intensivrespirators angeschlossen.

Bis heute wurden nur wenige Arbeiten, welche die Reflektion von Desfluran untersucht haben, veröffentlicht. Dies könnte darin begründet sein, dass die Applikation von Desfluran mit der AnaConDa aufgrund seines niedrigen

Siedepunktes nicht ohne weiteres praktikabel ist. Nowak stellte in seiner Dissertation die Möglichkeit der Desfluranapplikation mit einer eisgekühlten Spritzenpumpe vor und zeigte hierbei mit der AnaConDa besonders bei niedrigen Desflurankonzentrationen eine effiziente Desfluranreflektion von etwa 90% (Nowak, 2013). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Werten der Desfluranreflektion und können damit die Aussagekraft der vorgestellten Methoden unterstützen.

Sturesson et al. konnten neben Isofluran, Sevofluran und Halothan ebenfalls die Möglichkeit der Reflektion von Desfluran zeigen. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit verglichen sie jedoch Aktivkohle aus Kokosnussschalen gegenüber Glasperlen als Reflektormaterial und applizierten Desfluran ausschließlich während der Inspiration. In ihrer Laborstudie zeigten sie bei 0,5 MAC Desfluran eine prozentuale Einsparung von bis zu 72,2% und bei 1 MAC Desfluran eine prozentuale Einsparung von bis zu 65%. Interessanterweise reduzierte sich die prozentuale Einsparung unter feuchten Bedingungen im Vergleich zu den Glasperlen auf 64,6% bei 0,5 MAC und auf 60% bei 1 MAC Desfluran. (Sturesson et al., 2014b)

Die im Vergleich zur vorliegenden Arbeit geringere Einsparung kann durch den von Sturesson et al. verwendeten Versuchsaufbau erklärt werden. Hierbei könnte der zusätzliche Gasfluss, welcher für die Desfluranapplikation während der Inspiration benötigt wurde, das ausgeatmete Tidalvolumen und damit den Desfluranverlust während der Expiration erhöht haben. Des Weiteren sind Unterschiede zwischen den jeweils verwendeten und von Sturesson et al. selbst hergestellten Reflektoren denkbar. In der vorliegenden Arbeit wurden demgegenüber ausschließlich kommerzielle Reflektoren mit optimierten Eigenschaften bezüglich Form und Oberfläche verwendet.

Erst mit der Markteinführung des MIRUS-Systems im Jahre 2013 wurde die direkte Applikation von Desfluran ohne zusätzliches Trägergas in Kombination mit dem Prinzip der Anästhetikareflektion ermöglicht. Der Hersteller Pall Medical gibt für sein Medizinprodukt eine Reduktion des Anästhetikaverbrauchs von 30-70% an (Pall Medical, 2012a). In der ersten Veröffentlichung zum MIRUS-System konnten Bomberg et al. in einer Laborstudie eine Effizienz der Reflektion von über 80% bei niedrigen Desflurankonzentrationen bis 1,8 Vol% zeigen. Durch Modifikation des

Reflektormaterials konnte der Bereich der Effizienz von über 80% bis auf Konzentrationen von 3,6 Vol% ausgedehnt werden. Des Weiteren wurde eine korrekte Bestimmung der endtidalen Anästhetikakonzentration, eine zeitgerechte Injektion des Anästhetikadampfes, sowie eine akzeptable Steuerung der gewünschten endtidalen Anästhetikakonzentration durch den MIRUS gefunden. (Bomberg et al., 2014)

Obwohl der Versuchsaufbau von Bomberg et al. auf gravimetrische Messungen zur Bestimmung der Effizienz basierte, wurden mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Effizienz der Desfluranreflektion erhoben.

Vinnikov et al. untersuchten das MIRUS-System unter Verwendung von Isofluran, Sevofluran und Desfluran während der Anästhesie bei insgesamt 63 Patienten. Unter einer am MIRUS-System zuvor eingestellten MAC von 1,0, zeigten sie einen Desfluranverbrauch von $41,7 \pm 7,9 \text{ ml Std}^{-1}$ unter kontrollierter Beatmung und einen Desfluranverbrauch von $35,5 \pm 23,0 \text{ ml Std}^{-1}$ bei spontanatmenden Patienten. Nach Beendigung der Zufuhr des volatilen Anästhetikums zeigten die Patienten mit Desfluran die kürzesten Aufwachzeiten von etwa 5 Minuten. (Vinnikov et al., 2015)

In der vorliegenden Arbeit konnte für den MIRUS-Exchanger bei einer Desfluran-konzentration von 5-6 Vol%, einem Tidalvolumen von 500ml und einer Atemfrequenz von 10 min^{-1} eine Effizienz von etwa 65% bestimmt werden. Auf dieser Grundlage kann ein Desfluranverbrauch von etwa 40 ml Std^{-1} berechnet werden. Dieser Verbrauch ist nahezu identisch mit den von Vinnikov et al. gezeigten Ergebnissen.

In einer weiteren Arbeit sedierten Mancinelli et al. insgesamt 10 postoperative Patienten auf der Intensivstation mit Sevofluran (0,5 MAC) unter Verwendung des MIRUS-Systems. Während einer maximalen Sedierungszeit von bis zu 5,5 Stunden fanden sie keine unerwünschten Wirkungen. Für den zuvor eingestellten Zielbereich zeigten sie eine effektive und sichere Applikation von Sevofluran durch das MIRUS-System. (Mancinelli et al., 2015)

Auch im Rahmen der Arbeit zur vorliegenden Dissertation konnten vielversprechende, jedoch noch nicht veröffentlichte, Erfahrungen in der Anwendung des MIRUS-Systems mit Desfluran über 24 Stunden bei einer Intensivpatientin gesammelt werden.

6.6 Der Stellenwert von Desfluran für die inhalative Sedierung

Die Verwendung von Desfluran als volatiles Anästhetikum ist im Operationssaal schon seit vielen Jahren etabliert. Gerade aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften könnte es für die Sedierung von Patienten auf der Intensivstation Vorteile gegenüber den anderen volatilen Anästhetika haben. So besitzt Desfluran die kürzeste kontextsensitive Halbwertszeit aller volatilen Anästhetika (Bailey, 1997). Sein geringer Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von 0,42 geht einher mit einer raschen An- und Abflutung im zentralen Nervensystem (Eger, 1993). Dies verspricht kurze Aufwach- und Extubationszeiten nach Langzeitsedierung von Intensivpatienten. Die Extubation könnte damit zeitlich noch besser geplant werden. Personelle Ressourcen könnten geschont werden, da für die betreuungsintensive Phase zwischen Beendigung der Sedierung und der Extubation des Patienten eine geringere Zeitspanne eingeplant werden müsste. Ebenso wäre eine gezielte Einstellung der Sedierungstiefe möglich, so dass Patienten nur noch für unangenehme diagnostische und therapeutische Prozeduren tief sediert werden müssten. In der restlichen Zeit könnte die Sedierungstiefe rasch reduziert werden. Insbesondere im Rahmen der neurologischen Beurteilung des Patienten ist die regelmäßige Unterbrechung der Sedierung ein wichtiges und notwendiges diagnostisches Mittel. Somit könnte die Häufigkeit von aufwendigen und stark belastenden diagnostischen Verfahren wie zum Beispiel die CCT-Diagnostik reduziert werden.

Ebert und Muzi zeigten während der Anästhesie mit Desfluran an 14 gesunden Probanden eine sympathoadrenerge Reaktion mit Tachykardie, Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes, Augentränen, vermehrter oraler Sekretion und Flush. Dieser Effekt war jedoch konzentrationsabhängig und trat nur bei raschen Konzentrationssteigerungen von 1 auf 1,5 MAC auf. (Ebert and Muzi, 1993)

Der sympathoadrenerge Effekt von Desfluran spielt allerdings für die Sedierung von Patienten auf der Intensivstation nur eine untergeordnete Rolle, da für diese Indikation derart hohe Konzentrationen nicht notwendig sind. Zusätzlich konnten Weiskopf et al. an 10 gesunden Probanden zeigen, dass sich die sympathoadrenerge Reaktion durch die zusätzliche Gabe von Opioiden oder von Clonidin signifikant dämpfen ließ (Weiskopf et al., 1994a). Diese Medikamente werden im

Rahmen der Analgosedierung von Intensivpatienten häufig verwendet und können damit die Gefahr einer sympathischen Aktivierung reduzieren.

Das toxische Potential von Desfluran ist im Vergleich zu den anderen volatilen Anästhetika aufgrund der äußerst geringen hepatischen Metabolisierungsrate von 0,02% insgesamt gering (Eger, 1993). Dennoch finden sich in der Literatur einzelne Fallberichte von Hepatitiden nach Desfluran und meistens vorausgegangener Inhalationsanästhesie mit Halothan (Anderson et al., 2007; Berghaus et al., 1999; Katz et al., 1994; Martin et al., 1995; Tung et al., 2005). Halothan wird jedoch heute in deutschen Kliniken insbesondere aufgrund seiner hepatotoxischen Eigenschaften nicht mehr verwendet. Ein kritischer Anstieg der Serumfluoridkonzentration konnte bei der Langzeitanwendung von Desfluran nicht festgestellt werden (Lohmann, 2005). Eine wichtige Komplikation aller volatilen Anästhetika stellt die Triggerung der malignen Hyperthermie dar (Otsuka et al., 1991; Rosenberg et al., 2007). Sie beruht auf einer genetisch bedingten Störung der Skelettmuskulatur und einer konsekutiv hypermetabolischen Entgleisung nach der Applikation volatiler Anästhetika oder depolarisierender Muskelrelaxantien. Mit einer Inzidenz von 1:5000 bis 1:100000 ist sie eher selten, weist allerdings auch unter adäquater Therapie eine Mortalität von bis zu 5% auf (Rosenberg et al., 2007). Daher stellt die genetische Disposition oder eine bereits erlebte maligne Hyperthermie eine absolute Kontraindikation für die Anwendung aller volatilen Anästhetika dar.

Derzeit ist der Umfang von klinischen Studien zur Anwendung von Desfluran als Sedativum auf der Intensivstation noch sehr gering. Bisher haben lediglich Meiser et al. in einer randomisierten kontrollierten Studie die Vorteile und Nachteile von Desfluran gegenüber Propofol untersucht (Meiser et al., 2003). Hierbei wurde eine Gruppe von 28 Patienten für maximal 24 Stunden mit Hilfe des Anästhesiesystems Cicero® mit Desfluran sediert. Für diese mit Desfluran sedierte Gruppe wurden signifikant kürzere und kalkulierbare Aufwachzeiten gefunden. Des Weiteren konnte eine bessere kognitive Erholung im Vergleich zu der mit Propofol sedierten Patientengruppe festgestellt werden. Es wurden keine desfluranassoziierten Tachykardien festgestellt. Interessanterweise war die Herzfrequenz der Patienten, die Desfluran erhielten, sogar häufiger im Normalbereich. Bezüglich der Oxygenierung, Leber- und Nierenwertveränderungen, Übelkeit und Erbrechen

konnten keine Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Sedativa festgestellt werden. (Meiser et al., 2003)

Die weitere Anwendung von Desfluran wurde im Rahmen der Durchbrechung eines refraktären Status epilepticus, nach fehlendem Ansprechen auf herkömmliche Antikonvulsiva, an insgesamt 2 Patienten dokumentiert. Mirsattari et al. beschrieben eine kontinuierliche Applikation von Desfluran über 19 Tage und Sharpe et al. über insgesamt 13 Tage. In beiden Fällen wurde eine adäquate „burst suppression“, aber weder Nieren- noch Leberschädigungen festgestellt. (Mirsattari et al., 2004; Sharpe et al., 2002).

6.7 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit konnte die effiziente Reflektion von Desfluran durch die beiden untersuchten Reflektoren zeigen. Im klinisch relevanten Bereich wurde für die AnaConDa eine hohe Effizienz und für den MIRUS-Exchanger eine ausreichende Effizienz bestimmt. Die praktische Umsetzung der inhalativen Sedierung mit Desfluran ist damit möglich.

Es wurden die Patientenkonzentration und das Tidalvolumen als signifikante Einflussfaktoren der Effizienz mit jeweils negativer Korrelation bestimmt. Für die Atemfrequenz konnte kein signifikanter Einfluss auf die Effizienz der Desfluran-reflektion verzeichnet werden.

Das Ziel die Effizienz der Reflektion volatiler Anästhetika von verschiedenen Reflektoren unter einheitlichen Versuchsbedingungen zu bestimmen wurde erreicht. Die beiden vorgestellten und methodisch völlig unterschiedlichen Versuchsansätze haben insgesamt vergleichbare Ergebnisse gezeigt. Eine abschließende Evaluierung der Messmethoden ist auf Grund des fehlenden Goldstandards nicht möglich.

Das Privileg der klinischen Anwendung der inhalativen Sedierung mit Desfluran liegt aktuell beim MIRUS System. Nur mit ihm ist die Applikation von Desfluran in Kombination mit einem Reflektor technisch möglich und zugelassen. Das seit vielen Jahren bewährte und durch zahlreiche Studien untersuchte Medizinprodukt AnaConDa ermöglicht derzeit nur die klinische Applikation von Isofluran und Sevofluran.

Dennoch verspricht gerade Desfluran durch seine hervorragende Pharmakokinetik Vorteile gegenüber den anderen volatilen Anästhetika. Seine klinische Anwendung auf der Intensivstation wurde aufgrund unzureichender technischer Möglichkeiten in der Applikation bis heute nur wenig untersucht. Mit der Markteinführung des MIRUS bietet dieses Gebiet in naher Zukunft noch viele Möglichkeiten für weitere Untersuchungen.

Das Konzept der inhalativen Sedierung unter Verwendung der AnaConDa ist bereits auf vielen Intensivstationen etabliert. Die Praktikabilität und die spezifischen Vorteile der volatilen Anästhetika als Sedativum auf der Intensivstation wurden durch zahlreiche Studien belegt. Durch die Erwähnung in den S3-Leitlinien der DGAI wird dem behandelnden Arzt für dieses Konzept eine gewisse Sicherheit trotz „off label use“ gegeben. Mittels AnaConDa und MIRUS ist die technische Möglichkeit der einfachen und sicheren Applikation volatiler Anästhetika gegeben. Daher wird die zukünftige Bedeutung der inhalativen Sedierung wachsen. Dennoch wird es nicht das Ziel sein die intravenösen Sedativa von der Intensivstation zu verdrängen, sondern ihnen vielmehr einen potenten Partner zur Seite zu stellen.

7 Literaturverzeichnis

1. Anderson JS, Rose NR, Martin JL, Eger EI, Njoku DB (2007) Desflurane hepatitis associated with hapten and autoantigen-specific IgG4 antibodies. *Anesth Analg* 104:1452-1453
2. Andrews JJ, Johnston RV Jr, (1993) The new Tec6 desflurane vaporizer. *Anesth Analg* 76:1338-1341
3. Andrews JJ, Johnston RV Jr, Kramer GC (1993) Consequences of misfilling contemporary vaporizers with desflurane. *Can J Anaesth* 40:71-76
4. ARDS-Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301-1308
5. Arnold JH, Truog RD, Molengraft JA (1993) Tolerance to isoflurane during prolonged administration. *Anesthesiology* 78:985-988
6. Arzneimittelkommission (2004) Mitteilungen: Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Dtsch Arztebl International* 101:3447
7. Bailey JM (1997) Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 85:681-686
8. Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Frund A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefer R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stinge R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G (2015) Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015). *Ger Med Sci* 13:Doc19
9. Bedi A, Murray JM, Dingley J, Stevenson MA, Fee JP (2003) Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Crit Care Med* 31:2470-2477
10. Bellgardt M, Weber T, Frommer M, Meiser A (2013) Inhalative Anästhetika in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin up2date* 9:185-204
11. Bellgardt M, Bomberg H, Herzog-Niescery J, Dasch B, Vogelsang H, Weber TP, Steinfort C, Uhl W, Wagenpfeil S, Volk T, Meiser A (2015) Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 32:1-8
12. Berghaus TM, Baron A, Geier A, Lamerz R, Paumgartner G (1999) Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology* 29:613-614

13. Berton J, Sargentini C, Nguyen JL, Belli A, Beydon L (2007) AnaConDa reflection filter: bench and patient evaluation of safety and volatile anesthetic conservation. *Anesth Analg* 104:130-134
14. Bierman MI, Brown M, Muren O, Keenan RL, Glauser FL (1986) Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. *Crit Care Med* 14:832-833
15. Bito H, Ikeda K (1995) Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth* 74:56-59
16. Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1:307-310
17. Bomberg H, Glas M, Groesdonk HV, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T, Meiser A (2014) A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane - the Mirus™. *Anaesthesia* 69:1241-1250
18. Bosel J, Purucker JC, Nowak F, Renzland J, Schiller P, Perez EB, Poli S, Brunn B, Hacke W, Steiner T (2012) Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using AnaConDa((R)): effects on cerebral oxygenation, circulation, and pressure. *Intensive Care Med* 38:1955-1964
19. Brandt L, (1997) *Illustrierte Geschichte der Anästhesie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
20. Campagna JA, Miller KW, Forman SA (2003) Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 348:2110-2124
21. Colaco CM, Crago RR, Weisbert A (1978) Halothane for status asthmaticus in the intensive care unit - a case report. *Can Anaesth Soc J* 25:329-330
22. Dahm SL, Steptoe P, Luttrupp HH, Reinstrup P (1998) Charcoal as an airway isoflurane reflection filter. *Eur J Anaesthesiol* 15:230-233
23. Ebert TJ, Muzi M (1993) Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 79:444-453
24. Eger EI (1993) The clinical use of desflurane. *Yale J Biol Med* 66:491-500
25. Eifinger F, Hunseler C, Roth B, Vierzig A, Oberthuer A, Mehler K, Kribs A, Menzel C, Trieschmann U (2013) Observations on the effects of inhaled isoflurane in long-term sedation of critically ill children using a modified AnaConDa(c)-system. *Klin Padiatr* 225:206-211
26. Engelhard K, Werner C (2013) Narkose - Inhalations- und Injektionsanästhetika, Inhalationsanästhetika. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (eds) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 11th ed. Urban&Fischer Verlag, München, pp 241-252
27. Enlund M, Wiklund L, Lambert H (2001) A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia* 56:429-432

28. Enlund M, Lambert H, Wiklund L (2002) The sevoflurane saving capacity of a new anaesthetic agent conserving device compared with a low flow circle system. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:506-511
29. Fang ZX, Eger EI 2nd, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ionescu P (1995) Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme. *Anesth Analg* 80:1187-1193
30. Feigin DS (1989) Misconceptions regarding the pathogenicity of silicas and silicates. *J Thorac Imaging* 4:68-80
31. Ferrando C, Aguilar G, Piqueras L, Soro M, Moreno J, Belda FJ (2013) Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung inflammatory response and improves oxygenation in an acute respiratory distress syndrome model: a randomised laboratory study. *Eur J Anaesthesiol* 30:455-463
32. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW (2008) Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med* 36:2281-2287
33. Hanafy MA (2005) Clinical Evaluation of Inhalational Sedation Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Eg J Anaesth* 21:237-242
34. Hellstrom J, Owall A, Bergstrom J, Sackey PV (2011) Cardiac outcome after sevoflurane versus propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:460-467
35. Hellstrom J, Owall A, Sackey PV (2012) Wake-up times following sedation with sevoflurane versus propofol after cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J* 46:262-268
36. Hellstrom J, Owall A, Martling CR, Sackey PV (2014) Inhaled isoflurane sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a case series. *Crit Care Med* 42:161-166
37. Herrmann IK, Castellon M, Schwartz DE, Hasler M, Urner M, Hu G, Minshall RD, Beck-Schimmer B (2013) Volatile anesthetics improve survival after cecal ligation and puncture. *Anesthesiology* 119:901-906
38. Katz J, Magee J, Baker B, Eger EI 2nd (1994) Hepatic necrosis associated with herpesvirus after anesthesia with desflurane and nitrous oxide. *Anesth Analg* 78:1173-1176
39. Kofke WA, Young RS, Davis P, Woelfel SK, Gray L, Johnson D, Gelb A, Meeke R, Warner DS, Pearson KS (1989) Isoflurane for refractory status epilepticus: a clinical series. *Anesthesiology* 71:653-659
40. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C (1989) Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *Bmj* 298:1277-1280

41. L'Her E, Dy L, Pili R, Prat G, Tonnelier JM, Lefevre M, Renault A, Boles JM (2008) Feasibility and potential cost/benefit of routine isoflurane sedation using an anesthetic-conserving device: a prospective observational study. *Respir Care* 53:1295-1303
42. La Rosa I, Orsi P, Profili G, Rosa G (1991) Sedation with fentanyl in postoperative intensive care in neurosurgery: propofol and isoflurane as possible alternatives. *Minerva Anesthesiol* 57:1002-1003
43. Langbein T, Sonntag H, Trapp D, Hoffmann A, Malms W, Roth EP, Mors V, Zellner R (1999) Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth* 82:66-73
44. Larsen R (2013) Inhalationsanästhetika, In: Larsen R (ed) *Anästhesie*. 10th ed. Urban&Fischer Verlag, München, pp 19-54
45. Lohmann S (2005) Verträglichkeit, Nebenwirkungen, und Hämodynamik der inhalativen Sedierung mit Desfluran im Rahmen der Studie: Desfluran versus Propofol zur inhalativen Sedierung beatmeter Patienten. Inaugural-Dissertation, Ruhr-Universität Bochum
46. Maltais F, Sovilj M, Goldberg P, Gottfried SB (1994) Respiratory mechanics in status asthmaticus. Effects of inhalational anesthesia. *Chest* 106:1401-1406
47. Mancinelli P, Romagnoli S, Chelazzi C, Zagli G, Bonicolini E, Belardinelli A, Gaudio AD (2015) MIRUS™, a new system for sedation with halogenates in the ICU: a preliminary study of feasibility in postsurgical patients. *Critical Care* 19:P492
48. Marcos-Vidal JM, Gonzalez R, Garcia C, Soria C, Galiana M, De Prada B (2014) Sedation with sevoflurane in postoperative cardiac surgery: influence on troponin T and creatinine values. *Heart Lung Vessel* 6:33-42
49. Martin J, Franck M, Sigel S, Weiss M, Spies C (2007) Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow-up survey. *Crit Care* 11:R124
50. Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys CE, Derfus G, Pohl LR (1995) Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 83:1125-1129
51. Martin J, Heymann A, Basell K, Baron R, Biniek R, Burkle H, Dall P, Dictus C, Eggers V, Eichler I, Engelmann L, Garten L, Hartl W, Haase U, Huth R, Kessler P, Kleinschmidt S, Koppert W, Kretz FJ, Laubenthal H, Marggraf G, Meiser A, Neugebauer E, Neuhaus U, Putensen C, Quintel M, Reske A, Roth B, Scholz J, Schroder S, Schreiter D, Schuttler J, Schwarzmann G, Stingele R, Tonner P, Trankle P, Treede RD, Trupkovic T, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Spies C (2010) Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care. *Ger Med Sci* 8:Doc02

52. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hügler P, Laubenthal HJ (2003) Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 90:273-280
53. Meiser A, Laubenthal H (2005) Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19:523-538
54. Meiser A, Bellgardt M, Belda J, Röhm K, Laubenthal H, Sirtl C (2009) Technical performance and reflection capacity of the anaesthetic conserving device - a bench study with isoflurane and sevoflurane. *J Clin Monit Comput* 23:11-19
55. Meiser A, Bellgardt M, Vogelsang H, Sirtl C, Weber T (2010) Funktionsweise des "Anaesthetic Conserving Device": Besonderheiten beim Einsatz zur inhalativen Sedierung. *Anaesthesist* 59:1029-1040
56. Merkel G, Eger EI 2nd (1963) A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency. *Anesthesiology* 24:346-357
57. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, Roustan JP, Chanques G, Jaber S (2011) Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 37:933-941
58. Millane TA, Bennett ED, Grounds RM (1992) Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A crossover study. *Anaesthesia* 47:768-774
59. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB (2004) Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 61:1254-1259
60. Nickel EA, Benken I, Bartels U, Voelckel WG, Quintel M (2007) AnaConDa[®] als Ultima-Ratio-Therapie: Fallbericht einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. *Anaesthesist* 56:587-591
61. Nowak HSB (2013) Effizienz des "Anaesthetic conserving device" (AnaConDa[®]) - ein Modellversuch mit Desfluran. Inaugural-Dissertation, Ruhr-Universität Bochum
62. Otsuka H, Komura Y, Mayumi T, Yamamura T, Kemmotsu O, Mukaida K (1991) Malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia in a child with central core disease. *Anesthesiology* 75:699-701
63. Pall Medical (ed) (2012a) MIRUS[™], MIRUS Overview. 12.8292, Pall Corporation, Europe
64. Pall Medical (ed) (2012b) MIRUS[™] System, Product Summary. Version 1.8 Pall Corporation

65. Perhag L, Reinstrup P, Thomasson R, Werner O (2000) The Reflector: a new method for saving anaesthetic vapours. *Br J Anaesth* 85:482-486
66. Pickworth T, Jerath A, DeVine R, Kherani N, Wąsowicz M (2013) The scavenging of volatile anesthetic agents in the cardiovascular intensive care unit environment: a technical report. *Canadian journal of anaesthesia / Journal canadien d'anesthésie* 60:38-43
67. Raventos J (1956) The action of fluothane; a new volatile anaesthetic. *Br J Pharmacol Chemother* 11:394-410
68. Rensburg A, Karski J, Gerath A, Wasowicz M (2012) A Pilot Study: Randomized prospective clinical study on combined volatile-induced pre- and post-conditioning in patients undergoing coronary surgery. *British journal of anaesthesia* 108:ii62-ii63
69. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, Yogaratnam D, Kendall E, Xamplas R, Gerlach AT, Szumita PM, Anger KE, A. Arpino PA, Voils SA, Grgurich P, Ruthazer R, Devlin JW (2009) Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care* 13:R169
70. Röhm KD, Wolf MW, Schollhorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN (2008) Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 34:1683-1689
71. Röhm KD, Mengistu A, Boldt J, Mayer J, Beck G, Piper SN (2009) Renal integrity in sevoflurane sedation in the intensive care unit with the anesthetic-conserving device: a comparison with intravenous propofol sedation. *Anesth Analg* 108:1848-1854
72. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K (2007) Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2:21
73. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ (2004) Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 32:2241-2246
74. Sackey PV, Martling CR, Nise G, Radell PJ (2005a) Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 33:585-590
75. Sackey PV, Martling CR, Radell PJ (2005b) Three cases of PICU sedation with isoflurane delivered by the 'AnaConDa®'. *Paediatr Anaesth* 15:879-885
76. Sackey PV, Martling CR, Carlswald C, Sundin O, Radell PJ (2008) Short- and long-term follow-up of intensive care unit patients after sedation with isoflurane and midazolam - a pilot study. *Crit Care Med* 36:801-806
77. Safari S, Motavaf M, Seyed Siamdoust SA, Alavian SM (2014) Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics. *Iran Red Crescent Med J* 16:e20153

78. Sedana Medical (a) AnaConDa® - Anaesthetic Conserving Device.
http://www.sedanamedical.com/files/PL_26000_Anaconda_German.pdf
(Zugriff vom 16.05.2015)
79. Sedana Medical, Meiser A, Röhm KD, Soukup J (b) AnaConDa® - Anaesthetic Conserving Device - Handbuch für den klinischen Einsatz.
http://www.sedanamedical.com/files/Technicalhandbook_140114_de.pdf
(Zugriff vom 16.05.2015)
80. Sedana Medical (c) AnaConDa® - Anaesthetic Conserving Device, ... eine Revolution.
http://www.sedanamedical.com/files/PL_Anaconda26000_German.pdf
(Zugriff vom 16.05.2015)
81. Shankar V, Churchwell KB, Deshpande JK (2006) Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children. *Intensive Care Med* 32:927-933
82. Sharpe MD, Young GB, Mirsattari S, Harris C (2002) Prolonged desflurane administration for refractory status epilepticus. *Anesthesiology* 97:261-264
83. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MA, Khoo TM, Ali SB, Saman MA, Shaltut A, Tan CC, Yong CY, Bailey M (2013) Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 39:910-918
84. Simonato L, Baris R, Saracci R, Skidmore J, Winkelmann R (1989) Relation of environmental exposure to erionite fibres to risk of respiratory cancer. *IARC Sci Publ* 90:398-405
85. Soliman HM, Melot C, Vincent JL (2001) Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth* 87:186-192
86. Spencer EM, Willatts SM (1992) Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med* 18:415-421
87. Statler KD, Alexander H, Vagni V, Dixon CE, Clark RS, Jenkins L, Kochanek PM (2006a) Comparison of seven anesthetic agents on outcome after experimental traumatic brain injury in adult, male rats. *J Neurotrauma* 23:97-108
88. Statler KD, Alexander H, Vagni V, Holubkov R, Dixon CE, Clark RS, Jenkins L, Kochanek PM (2006b) Isoflurane exerts neuroprotective actions at or near the time of severe traumatic brain injury. *Brain Res* 1076:216-224
89. Steurer MP, Steurer MA, Baulig W, Piegeler T, Schlapfer M, Spahn DR, Falk V, Dreessen P, Theusinger OM, Schmid ER, Schwartz D, Neff TA, Beck-Schimmer B (2012) Late pharmacologic conditioning with volatile anesthetics after cardiac surgery. *Crit Care* 16:R191

90. Stureson LW, Malmkvist G, Bodelsson M, Niklason L, Jonson B (2012) Carbon dioxide rebreathing with the anaesthetic conserving device, AnaConDa[®]. *Br J Anaesth* 109:279-283
91. Stureson LW, Bodelsson M, Johansson A, Jonson B, Malmkvist G (2013) Apparent dead space with the anesthetic conserving device, AnaConDa[®]: a clinical and laboratory investigation. *Anesth Analg* 117:1319-1324
92. Stureson LW, Bodelsson M, Jonson B, Malmkvist G (2014a) Anaesthetic conserving device AnaConDa[®]: dead space effect and significance for lung protective ventilation. *Br J Anaesth* 113:508-514
93. Stureson LW, Frennström JO, Ilardi M, Reinstrup P (2014b) Comparing charcoal and zeolite reflection filters for volatile anaesthetics: A laboratory evaluation. *Eur J Anaesthesiol* 31:1-6
94. Sydow M, Neumann P (1999) Sedation for the critically ill. *Intensive Care Med* 25:634-636
95. Tanigami H, Yahagi N, Kumon K, Watanabe Y, Haruna M, Matsui J, Hayashi H (1997) Long-term sedation with isoflurane in postoperative intensive care in cardiac surgery. *Artif Organs* 21:21-23
96. Tempia A, Olivei MC, Calza E, Lambert H, Scotti L, Orlando E, Livigni S, Guglielmotti E (2003) The anesthetic conserving device compared with conventional circle system used under different flow conditions for inhaled anesthesia. *Anesth Analg* 96:1056-1061
97. Thomasson R, Luttrupp HH, Werner O (1989) A reflection filter for isoflurane and other anaesthetic vapours. *Eur J Anaesthesiol* 6:89-94
98. Thomson H, Harper NJ, Parkes A (2007) Use of the AnaConDa[™] anaesthetic delivery system to treat life-threatening asthma. *Anaesthesia* 62:295-296
99. Tonner PH, Steinfath M, Scholz J (2007) Analgesie und Sedierung beim kritisch Kranken. In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welt T (eds) *Intensivmedizin*. 2nd ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, p 495
100. Tung D, Yoshida EM, Wang CS, Steinbrecher UP (2005) Severe desflurane hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. *Can J Anaesth* 52:133-136
101. Villa F, Iacca C, Molinari AF, Giussani C, Aletti G, Pesenti A, Citerio G (2012) Inhalation versus endovenous sedation in subarachnoid hemorrhage patients: effects on regional cerebral blood flow. *Crit Care Med* 40:2797-2804
102. Vinnikov V, Drees D, Herzog-Niescery J, Gude P, Vogelsang H, Cevik B, Weber T, Bellgardt M (2015) Automated control of end-tidal volatile anaesthetic concentration using the MIRUS[™] system: a comparison of isoflurane, sevoflurane and desflurane in anaesthesia. *Critical Care* 19:P495

103. Wasowicz M, Rensburg A, Katznelson R, Jerath A, Djaiani G (2012) Expanding an anesthesiologist role beyond an operating room. Volatile based sedation in cardiac surgical patients. *British journal of anaesthesia* 108:ii94
104. Weiskopf RB, Eger EI 2nd, Noorani M, Daniel M (1994a) Fentanyl, esmolol, and clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans. *Anesthesiology* 81:1350-1355
105. Weiskopf RB, Sampson D, Moore MA (1994b) The desflurane (Tec 6) vaporizer: design, design considerations and performance evaluation. *Br J Anaesth* 72:474-479

8 Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden Veröffentlicht in:

1. Wessendorf M, Bomberg H, Groesdonk HV, Volk T, Meiser A (2015) Effizienz der Desfluran-Reflektion in Abhängigkeit von Respiratoreinstellungen und Konzentration: AnaConDa[®] versus Mirus[™]. 17. Hauptstadtkongress für Anästhesiologie und Intensivmedizin Berlin PO-2.5
2. Bomberg H, Wessendorf M, Bellgardt M, Veddeler M, Wagenpfeil S, Volk T, Groesdonk HV, Meiser A (2015) Evaluating the efficiency of desflurane reflection in two commercially available reflectors. Journal of Clinical Monitoring and Computing (submitted)

Mitarbeit im Rahmen dieser Arbeit an folgenden Veröffentlichungen:

1. Bomberg H, Glas M, Groesdonk HV, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T, Meiser A (2014) A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane - the Mirus[™]. Anaesthesia 69:1241-1250

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt folgenden Personen:

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Volk für die Überlassung des Themas und
Herrn Dr. med. Andreas Meiser für die hervorragende Betreuung.

Herrn Dr. med. Hagen Bomberg für die Unterstützung bei der statistischen
Auswertung und der grafischen Darstellung der Ergebnisse.

Herrn PD Dr. med. Heiner Volker Groesdonk, Dr. med. Michael Glas und allen
Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der interdisziplinären operativen Intensivstation,
der Medizintechnik und der EDV-Abteilung des Universitätsklinikums des
Saarlandes.

Herrn Prof. Dr. med. Wagenpfeil für die Unterstützung bei der statistischen
Auswertung.

Meinen Kommilitonen Jan Schwarz und Maximilian Veddeler für die gute
Zusammenarbeit und der konstruktiven Kritik bei der praktischen Durchführung der
Arbeit.

Der Firma Pall Medical für die Bereitstellung des MIRUS, der zugehörigen
Verbrauchsmaterialien, sowie der Erlaubnis zur Verwendung von Abbildung 4 und 5.

Der Firma Sedana Medical für die Erlaubnis zur Verwendung von Abbildung 3.

Der Firma Draeger für die Bereitstellung des Programmes Visia.

Ein ganz besonderer Dank gebührt Sabine Daigeler und meiner Familie für die
Unterstützung und Motivation während des gesamten Studiums.

Der SBB für die finanzielle Unterstützung während meines Studiums.

11 Anhang

Anhang 1: Versuchsprotokoll und Ergebnisse für Versuch 1, AnaConDa

Lfd.- Nummer	Intensivrespirator		Vaporisator	Anästhesiesystem			Intensivrespirator					Gasmonitor		Effizienz (%)
	V_T (ml)	f (min ⁻¹)		C_{in} (ist) (Vol%)	FGF (l min ⁻¹)	$Flow_{in}$ (l min ⁻¹)	Flow (l min ⁻¹)	P_{peak} (mbar)	P_{mean} (mbar)	V_T (ml)	V_{Te} (ml)	C_{Pat} (Vol%)	C_{ex} (Vol%)	
1	300	10	2	2	2	2,04	60	16	7	300	299	1,78	1,71	89,1
2	300	10	3	3	2	2,06	60	17	7	300	300	2,73	2,62	90,4
3	300	10	4	4	2	2,08	60	17	7	299	301	3,56	3,50	90,2
4	300	10	6	6	2	2,12	60	17	7	303	303	5,31	5,20	89,3
5	300	10	8	8	2	2,16	60	18	7	300	300	7,00	6,84	88,0
6	300	10	10	10	2	2,20	60	17	7	298	301	8,50	8,33	85,6
7	300	10	12	12	2	2,24	60	18	7	300	300	10,14	9,84	84,1
8	300	10	17	17	2	2,34	60	18	7	299	303	14,14	13,68	81,7
9	500	10	2	2	2	2,04	60	22	9	500	500	1,61	1,59	89,5
10	500	10	3	3	2	2,06	60	22	9	499	501	2,40	2,36	88,9
11	500	10	4	4	2	2,08	60	22	9	501	499	3,20	3,11	88,4
12	500	10	6	6	2	2,12	60	22	9	500	500	4,71	4,56	87,0
13	500	10	8	8	2	2,16	60	23	9	501	499	6,15	5,85	84,9
14	500	10	10	10	2	2,20	60	23	9	501	499	7,39	7,03	82,3
15	500	10	12	12	2	2,24	60	23	9	501	502	8,63	8,20	80,3
16	500	10	17	17	2	2,34	60	23	9	499	501	11,72	10,89	75,6
17	500	20	2	2	2	2,04	60	22	10	501	501	1,47	1,40	91,7
18	500	20	3	3	2	2,06	60	22	10	500	501	2,16	2,08	91,3
19	500	20	4	4	2	2,08	60	22	10	500	500	2,89	2,78	91,2
20	500	20	6	6	2	2,12	60	23	10	502	501	4,22	4,03	90,1
21	500	20	8	8	2	2,16	60	23	10	500	499	5,37	5,09	88,3
22	500	20	10	10	2	2,20	60	23	10	500	502	6,36	6,00	86,2
23	500	20	12	12	2	2,24	60	23	10	500	499	7,31	6,87	84,3
24	500	20	17	17	2	2,34	60	24	10	500	499	9,43	8,82	79,7
25	1000	10	2	2	2	2,04	60	33	14	1000	1010	1,35	1,30	89,4
26	1000	10	3	3	2	2,06	60	33	14	1000	1000	1,88	1,81	86,9
27	1000	10	4	4	2	2,08	60	33	14	1000	999	2,40	2,30	85,3
28	1000	10	6	6	2	2,12	60	33	14	1000	1000	3,26	3,12	81,3
29	1000	10	8	8	2	2,16	60	33	14	999	1000	4,04	3,87	77,9
30	1000	10	10	10	2	2,20	60	33	14	1000	1000	4,79	4,52	74,9
31	1000	10	12	12	2	2,24	60	33	14	1000	1000	5,44	5,18	71,9
32	1000	10	17	17	2	2,34	60	33	14	999	999	7,18	6,72	66,5

Anhang 2: Versuchsprotokoll und Ergebnisse für Versuch 1, MIRUS-Exchanger

Lfd.- Nummer	Intensivrespirator		Vaporisator	Anästhesiesystem			Intensivrespirator					Gasmonitor		Effizienz
	V_T (ml)	f (min ⁻¹)	C_{in} (soll) (Vol%)	C_{in} (ist) (Vol%)	FGF (l min ⁻¹)	Flow _{in} (l min ⁻¹)	Flow (l min ⁻¹)	P_{peak} (mbar)	P_{mean} (mbar)	V_T (ml)	V_{Te} (ml)	C_{Pat} (Vol%)	C_{ex} (Vol%)	
33	300	10	1	1	2	2,02	60	18	7	300	302	0,87	0,89	91,1
34	300	10	2	2	2	2,04	60	17	7	300	299	1,74	1,73	89,4
35	300	10	3	3	2	2,06	60	18	7	300	299	2,55	2,54	87,6
36	300	10	4	4	2	2,08	60	18	7	301	302	3,34	3,33	86,0
37	300	10	6	6	2	2,12	60	18	7	300	301	4,93	4,69	81,2
38	300	10	8	8	2	2,16	60	18	7	300	299	6,46	6,08	78,7
39	300	10	10	10	2	2,20	60	18	7	302	301	7,81	7,36	75,2
40	300	10	12	12	2	2,24	60	18	7	299	298	9,25	8,73	73,6
41	300	10	17	17	2	2,34	60	18	7	299	300	12,47	11,95	68,4
42	500	10	1	1	2	2,02	60	22	9	500	503	0,74	0,71	89,5
43	500	10	2	2	2	2,04	60	25	10	499	500	1,48	1,43	84,2
44	500	10	3	3	2	2,06	60	24	9	500	501	2,05	2,00	79,9
45	500	10	4	4	2	2,08	60	24	9	500	501	2,59	2,52	76,1
46	500	10	6	6	2	2,12	60	23	9	500	499	3,70	3,55	71,9
47	500	10	8	8	2	2,16	60	23	9	500	500	4,69	4,42	67,0
48	500	10	10	10	2	2,20	60	23	9	500	501	5,70	5,27	63,5
49	500	10	12	12	2	2,24	60	23	9	500	501	6,76	6,38	62,7
50	500	10	17	17	2	2,34	60	23	9	501	501	9,42	8,92	59,9
51	500	20	1	1	2	2,02	60	23	10	500	500	0,64	0,60	90,5
52	500	20	2	2	2	2,04	60	25	10	498	498	1,35	1,25	88,7
53	500	20	3	3	2	2,06	60	25	10	500	503	1,81	1,69	85,2
54	500	20	4	4	2	2,08	60	26	10	500	501	2,21	2,03	81,4
55	500	20	6	6	2	2,12	60	25	10	502	503	2,99	2,69	76,5
56	500	20	8	8	2	2,16	60	25	10	502	502	3,78	3,34	73,4
57	500	20	10	10	2	2,20	60	24	10	499	499	4,61	3,55	69,2
58	500	20	12	12	2	2,24	60	24	10	500	500	5,34	4,52	68,6
59	500	20	17	17	2	2,34	60	24	10	500	501	7,13	6,30	64,9
60	1000	10	1	1	2	2,02	60	34	14	1000	1000	0,54	0,51	85,4
61	1000	10	2	2	2	2,04	60	35	14	1000	1000	1,01	0,97	79,1
62	1000	10	3	3	2	2,06	60	34	14	1000	1000	1,35	1,28	73,8
63	1000	10	4	4	2	2,08	60	34	14	1000	1000	1,61	1,50	67,6
64	1000	10	6	6	2	2,12	60	34	14	1000	1000	2,16	2,07	61,4
65	1000	10	8	8	2	2,16	60	34	14	1000	1000	2,74	2,54	56,9
66	1000	10	10	10	2	2,20	60	34	14	1000	1000	3,35	3,07	54,5
67	1000	10	12	12	2	2,24	60	34	14	1000	1000	3,93	3,61	52,2
68	1000	10	17	17	2	2,34	60	34	14	1000	1000	5,46	5,09	48,9

Anhang 3: Ergebnisse Versuch 2; Tidalvolumen 300 (ml), Atemfrequenz 10 (min⁻¹)

C_{pat}	MIRUS-Exchanger				AnaConDa			
	k_R	Effizienz (%)	mittlere Effizienz (%)	SD	k_R	Effizienz (%)	mittlere Effizienz (%)	SD
13 - 12 Vol %					0,000262	83,50		
12 - 11 Vol%	0,000380	76,06			0,000203	87,24		
11 - 10 Vol%	0,000342	78,44			0,000199	87,48		
10 - 9 Vol%	0,000355	77,66			0,000199	87,45	84,49	2,96
					0,000293	81,53		
9 - 8 Vol%	0,000346	78,20	77,77	0,44	0,000181	88,60	85,83	2,76
	0,000360	77,33			0,000269	83,07		
8 - 7 Vol%	0,000335	78,93	78,16	0,77	0,000303	80,90	84,65	3,31
	0,000359	77,38			0,000176	88,95		
					0,000253	84,09		
7 - 6 Vol%	0,000303	80,93	79,50	1,04	0,000282	82,22	85,39	2,92
	0,000332	79,10			0,000244	84,67		
	0,000342	78,48			0,000170	89,27		
6 - 5 Vol%	0,000301	81,05	80,07	1,27	0,000201	87,32	86,26	2,22
	0,000309	80,55			0,000270	82,99		
	0,000305	80,78			0,000227	85,72		
	0,000351	77,88			0,000174	89,02		
5 - 4 Vol%	0,000273	82,84	80,99	1,33	0,000183	88,50	87,35	2,12
	0,000302	81,00			0,000195	87,75		
	0,000301	81,06			0,000260	83,63		
	0,000332	79,07			0,000165	89,61		
4 - 3 Vol%					0,000228	85,65		
	0,000268	83,15	81,50	2,19	0,000172	89,16	87,67	2,04
	0,000270	83,02			0,000186	88,28		
	0,000282	82,26			0,000251	84,22		
	0,000289	81,83			0,000212	86,68		
3 - 2 Vol%	0,000362	77,23			0,000159	90,00		
	0,000244	84,65	82,57	1,91	0,000192	87,92	88,35	1,78
	0,000258	83,74			0,000162	89,83		
	0,000262	83,53			0,000173	89,14		
	0,000268	83,10			0,000236	85,16		
	0,000336	78,82			0,000199	87,46		
2 - 1 Vol%	0,000293	81,58			0,000149	90,60		
	0,000227	85,73	83,84	1,94	0,000152	90,46	89,58	1,29
	0,000228	85,64			0,000162	89,78		
	0,000238	85,04			0,000146	90,83		
	0,000304	80,84			0,000154	90,31		
	0,000250	84,25			0,000207	86,97		
	0,000293	81,54			0,000173	89,13		

Anhang 4: Ergebnisse Versuch 2; Tidalvolumen 500 (ml), Atemfrequenz 10 (min⁻¹)

C_{Pat}	MIRUS-Exchanger				AnaConDa			
	k_R	Effizienz (%)	mittlere Effizienz (%)	SD	k_R	Effizienz (%)	mittlere Effizienz (%)	SD
11 -10 Vol%					0,000436	83,55		
10 - 9 Vol%					0,000385	85,44		
9 - 8 Vol%	0,001077	59,32			0,000404	84,74		
8 - 7 Vol%	0,001054	60,17			0,000364	86,25	86,02	0,23
					0,000376	85,80		
7 - 6 Vol%	0,001050	60,34			0,000325	87,74	87,31	0,44
					0,000352	86,71		
					0,000332	87,48		
6 - 5 Vol%	0,000874	66,98	67,49	0,51	0,000317	88,04	87,48	1,37
	0,000847	68,01			0,000330	87,52		
					0,000290	89,05		
					0,000389	85,32		
5 - 4 Vol%	0,000762	71,22	68,96	1,60	0,000263	90,06	88,75	1,17
	0,000853	67,79			0,000283	89,31		
	0,000851	67,86			0,000299	88,70		
					0,000347	86,91		
4 - 3 Vol%	0,000733	72,31	71,95	0,27	0,000251	90,53	89,93	0,71
	0,000739	72,07			0,000260	90,16		
	0,000752	71,61			0,000248	90,65		
	0,000746	71,81			0,000298	88,74		
					0,000277	89,55		
3 - 2 Vol%	0,000586	77,87	76,92	0,67	0,000223	91,57	90,71	0,75
	0,000604	77,17			0,000235	91,14		
	0,000615	76,78			0,000234	91,16		
	0,000641	75,80			0,000268	89,87		
	0,000609	76,98			0,000238	90,99		
					0,000278	89,51		
2 - 1 Vol%	0,000436	83,52	83,08	0,80	0,000190	92,81	92,11	0,70
	0,000443	83,27			0,000201	92,41		
	0,000432	83,68			0,000196	92,60		
	0,000495	81,31			0,000228	91,40		
	0,000450	83,00			0,000199	92,49		
	0,000426	83,90			0,000203	92,35		
	0,000454	82,85			0,000245	90,74		

Anhang 5: Ergebnisse Versuch 2; Tidalvolumen 500 (ml), Atemfrequenz 20 (min⁻¹)

C _{Pat}	MIRUS-Exchanger				AnaConDa			
	k _R	Effizienz (%)	mittlere Effizienz (%)	SD	k _R	Effizienz (%)	mittlere Effizienz (%)	SD
8 - 7 Vol%					0,0008035	84,82		
7 - 6 Vol%	0,001932	63,51			0,0007042	86,70	86,38	0,31
					0,0007375	86,07		
6 - 5 Vol%	0,001524	71,21			0,0006386	87,94	87,25	0,69
					0,0007118	86,56		
5 - 4 Vol%	0,001469	72,26			0,0005719	89,20	87,63	1,50
					0,0006539	87,65		
					0,0006114	88,45		
					0,0007832	85,21		
4 - 3 Vol%	0,001382	73,90	74,95	0,90	0,0005114	90,34	88,72	1,41
	0,001332	74,84			0,0005786	89,07		
	0,001265	76,11			0,0005622	89,38		
					0,0007350	86,12		
					0,0005996	88,67		
3 - 2 Vol%	0,001103	79,17	79,64	0,72	0,0004711	91,10	89,82	1,45
	0,001089	79,43			0,0005278	90,03		
	0,001119	78,87			0,0004820	90,90		
	0,001072	79,76			0,0006850	87,06		
	0,001008	80,96			0,0005279	90,03		
2 - 1 Vol%	0,000755	85,75	84,83	0,76	0,0003978	92,49	91,30	1,18
	0,000794	85,00			0,0004308	91,86		
	0,000788	85,12			0,0004069	92,31		
	0,000781	85,24			0,0005871	88,91		
	0,000818	84,56			0,0004314	91,85		
	0,000883	83,33			0,0004599	91,31		
					0,0005111	90,35		

Anhang 6: Ergebnisse Versuch 2; Tidalvolumen 1000 (ml), Atemfrequenz 10 (min⁻¹)

C _{Pat}	MIRUS-Exchanger				AnaConDa			
	k _R	Effizienz (%)	mittlere Effizienz (%)	SD	k _R	Effizienz (%)	mittlere Effizienz (%)	SD
6 - 5 Vol%					0,001354	74,43		
5 - 4 Vol%					0,001041	80,35	80,31	0,03
					0,001044	80,28		
4 - 3 Vol%	0,002267	57,18	56,68	0,50	0,000886	83,26	83,68	0,51
	0,002320	56,18			0,000888	83,23		
					0,000861	83,74		
					0,000821	84,49		
3 - 2 Vol%	0,001904	64,04	62,67	1,46	0,000631	88,08	87,89	0,41
	0,002084	60,64			0,000624	88,22		
	0,001941	63,34			0,000626	88,18		
					0,000644	87,83		
					0,000682	87,12		
2 - 1 Vol%	0,001368	74,16	74,12	0,51	0,000442	91,66	91,78	0,26
	0,001410	73,37			0,000428	91,91		
	0,001325	74,97			0,000433	91,83		
	0,001372	74,09			0,000413	92,19		
	0,001377	73,99			0,000439	91,71		
					0,000458	91,35		